

Bibliothek
der
nischen Hochschule

Ja

294

(Imp. Bd. 1,6)
Braunschweig

UB Braunschweig

84



10086-606-3

Je

7a-294
Erg-Bd 1,6

DIE PHARMAZIE

6. Beiheft | 1. Ergänzungsband

ALLGEMEINE GRUNDLAGEN DER CHEMOTHERAPIE VON INFEKTIONSKRANKHEITEN

VON

PROF. DR. THEODOR WAGNER-JAUREGG

48.14611



ARBEITSGEMEINSCHAFT MEDIZINISCHER VERLAGE GMBH
VERLAG DR. WERNER SAENGER / BERLIN SW 68

DEM ANDENKEN
MEINER LIEBEN ELTERN GEWIDMET

Alle Rechte vorbehalten. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Werner Saenger; Berlin; für den Verlag: Dr. Werner Saenger, Berlin; für den Anzeigenteil: Kurt Klimmer; Arbeitsgemeinschaft medizinischer Verlage, Berlin; Schriftleitung, Verlag und Anzeigenannahme: Berlin SW 68, Neue Grünstraße 18; Fernsprecher 423097. Veröffentlicht unter Lizenz Nr. 346 der Sowjet. Militäradministration in Deutschland. G. N. 347; Druck: (T 42) Buchdruckerei H. Haase, Leipzig-Taucha.

Printed in Germany

Inhalt

Einführung	401
I. Allgemeine Gesichtspunkte und Grundbegriffe	
a) Chemischer Teil	404
b) Biologischer Teil	410
II. Chemotherapeutischer Wirkungsmechanismus	423
III. Eigenschaften der Mikroorganismen und Chemotherapie	
a) Morphologischer Bau; Färbbarkeit	439
b) Chemische Bausteine	448
c) Ernährung und Stoffwechsel	457

Einführung.

Bei der Bekämpfung von Krankheiten ist in den letzten Jahrzehnten in immer stärkerem Ausmaße die Chemie als Helferin der Medizin in Erscheinung getreten. Aber die Verbundenheit der beiden Disziplinen ist schon eine uralte, denn beide haben gemeinsame Wurzeln. Chemie ist die Lehre von den Stoffen; und auch in der Arznei ist das Stoffliche das Wesentliche. Heute ist der Zweig der Chemie, dessen letztes Ziel die Verhütung und Heilung von Krankheiten darstellt, sehr wichtig geworden. Ich möchte für ihn die allgemeine Bezeichnung *Therapeutische Chemie* vorschlagen. Vorliegendes Büchlein soll dazu für Unterricht und Forschung in Gestalt einer allgemein gehaltenen Einführung in die Chemotherapie einen Beitrag liefern. Später wird eine *Therapeutische Chemie der Desinfektionsmittel und Chemotherapeutica* folgen. Eine *Chemotherapie der Infektionskrankheiten* müßte diese beiden Bände ergänzen. Dabei sehe ich den Unterschied zwischen *Therapeutischer Chemie* und *Chemotherapie* darin, daß erstere den Stoff von einem chemischen Standpunkt aus betrachtet und nach chemischen Verbindungsklassen geordnet darstellt, während eine *Chemotherapie* von einem Mediziner geschrieben sein sollte, mit einer Kapitelunterteilung nach Krankheiten.

Wir besitzen in Deutschland ein chemotherapeutisches Schrifttum in Buchform, das bis zum Jahre 1939 reicht. Aufgabe der mit dieser Einführung begonnenen Schriftenreihe soll es sein, den Stand unserer Kenntnisse bis zum heutigen Tage ergänzt darzustellen. Dabei werden die Grundlagen so weit sie zum Verständnis der neueren Entwicklung nötig sind rekapituliert. Originalarbeiten sind nur für den Zeitabschnitt der letzten 10 Jahre zitiert. Die ausländische Literatur ist uns in Referaten jetzt auch wieder so weit zugänglich, daß die während des Krieges aufgetretenen Lücken aufgefüllt werden konnten.

Das Thema ist vor allem mit den Augen des Chemikers gesehen. Zur Ausarbeitung standen mir die Erfahrungen meiner Vorlesungen an den Universitäten Heidelberg und Frankfurt a. M. innerhalb der letzten 15 Jahre und eigener Laboratoriumstätigkeit am Kaiser-Wilhelm-Institut für medizinische Forschung Heidelberg und am Chemotherapeutischen Forschungsinstitut „Georg Speyerhaus“ Frankfurt/M. zur Verfügung.

Das Studium der *Therapeutischen Chemie* (mit chemischen Hauptfächern) bzw. der *Chemotherapie* (mit mehr medizinischem Einschlag) wird sich bis zu einem gewissen Grade innerhalb zweier Fakultäten, der naturwissenschaftlichen und der medizinischen, abspielen. Aber es wäre meines Erachtens unrichtig, von vornherein eine Zwitterausbildung zu befürworten. Nutzbringender dürfte es sein, auf einen gediegenen chemischen Stamm später ein medizinisches Reis aufzupfropfen, oder umgekehrt. Der Student der therapeutischen Chemie muß sich zunächst eine umfassende allgemeine chemische Grundausbildung aneignen. Unentbehrlich ist ihre Ergänzung durch *Physiologische Chemie* bzw. *Biochemie*, deren Kapitel *Vitamine*, *Hormone* sich direkt mit Substanzen von Heilstoffcharakter befassen; zum Teil gilt das auch für die *Fermente*. *Arznei-*

mittelsynthese und Chemotherapie sind von besonderer Wichtigkeit. Der Besuch einer Vorlesung über Bakterien- und Immunchemie, ferner über Alkaloide ist zu empfehlen. Kenntnisse auf dem Gebiet der Pharmazie stellen eine wünschenswerte Bereicherung dar. Als medizinische Nebenfächer kommen, je nach Spezialinteresse, außer medizinischer Chemie (klinisch-chemische Untersuchungsmethoden) vor allem Physiologie und Pathologie, Pharmakologie (einschließlich Toxikologie¹⁾, Bakteriologie, Hygiene und Immunitätslehre in Betracht. An der Frankfurter Universität ist es den Kandidaten der Chemie gestattet als zweites Nebenfach für die Doktorprüfung eine der zuletzt genannten theoretisch-medizinischen Disziplinen zu wählen; diese Einrichtung hat sich gut bewährt und wird zur Nachahmung empfohlen.

Für eine nützliche Arbeit sind gute Allgemeinbildung und vertiefte Spezialkenntnis Voraussetzung; zum segensreichen Wirken dürfen menschliche und charakterliche Qualitäten nicht fehlen. Die Lektüre der Lebensbeschreibung bedeutender Forscher kann dem angehenden Wissenschaftler am besten ein Bild von der geistigen Atmosphäre und dem Milieu vermitteln, aus denen große Leistungen erwachsen. Der Kampf des Menschen gegen Krankheit und Tod hat von jeher besonders kluge, originelle, kühne und ausdauernde Geister auf den Plan gerufen. Die Geschichte der Chemotherapie und ihrer markantesten Pioniere: Paracelsus, Louis Pasteur, Lord Lister, Ignaz Semmelweis, Robert Koch, Emil v. Behring, Paul Ehrlich u. a. sollte dem Jünger dieser Wissenschaft nicht unbekannt bleiben²⁾.

Für die besondere Pflege und Weiterentwicklung der therapeutischen Chemie sind in Deutschland auch jetzt noch günstige Voraussetzungen gegeben. Denn wir verfügen einerseits über eine gute medizinische Tradition, andererseits über eine hochentwickelte chemische Forschung und Wissenschaft. Diese werden ihre früheren technischen Ziele nur in sehr bescheidenem Umfang weiter verfolgen können. Chemisches Rüstzeug noch mehr als bisher in den Dienst der Heilkunde zu stellen, bedeutet eine nutzbringende Anwendung dieses wertvollen Gutes. Die Förderung der chemischen Fächer medizinischer Richtung wird auch die Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses für die pharmazeutische Industrie sicherstellen. Gerade die Pflege der Heilmittelchemie kann besonders dazu beitragen, das deutsche Volk dem Kreis der friedlich zusammenarbeitenden Nationen einzureihen.

Aber nicht nur für Deutschland, sondern für die Wissenschaft der gesamten zivilisierten Welt dürfte der chemotherapeutischen Forschung in der nächsten Zeit eine führende Rolle zufallen. Die industrielle Chemie

¹⁾ In den letzten Jahren ergaben sich interessante Beziehungen und Zusammenhänge zwischen Chemotherapie und der Chemie der Schädlingsbekämpfungsmittel.

²⁾ Es werden folgende Bücher empfohlen:

Bugge „Das Buch der großen Chemiker“, Verlag Chemie, Berlin 1930.
Paul de Kruif „Mikrobenjäger“, 2. Aufl. Orell-Füssli-Verlag, Zürich und Leipzig 1927.

„Kämpfer für das Leben“, Verlag Ullstein, Berlin.

der verflossenen 30 Jahre war durch die Erfindung und Anwendung neuer katalytischer Methoden beherrscht. In Zukunft wird die Führung in der technischen Ausbeutung der Materie der Atomchemie und -physik zufallen und ein neues Zeitalter einleiten. Das eindruckvollste Geschehen auf organisch-chemischem Gebiet der letzten Jahrzehnte war der Triumphzug der Biochemie. Die Früchte dieser Saat werden der Chemotherapie und der Ernährungswissenschaft zufallen. Die fabrikatorische Fettsynthese ist ein verheißungsvoller Anfang auf diesem Sektor, die Herstellung von Kohlehydraten für die menschliche Ernährung ein weiteres Ziel. In der Chemotherapie eröffnet die breite Basis, auf der sich diese Wissenschaft zu entwickeln beginnt, günstige Erfolgsaussichten. Die Energie und Zielstrebigkeit, mit der man beispielsweise an der Chemotherapie der Tuberkulose in USA und anderen Staaten arbeitet, mögen als wegweisend und vorbildlich angesehen werden.

Die kulturelle Bedeutung der Beseitigung ansteckender Krankheiten wird klar, wenn man bedenkt, welche Entwicklung das Leben der menschlichen Gesellschaft wohl genommen hätte, wenn die großen Seuchen des Mittelalters wie Pest und Aussatz oder später die Cholera nicht allmählich durch hygienische Maßnahmen ausgerottet worden wären. Kriegsseuchen erforderten vielfach mehr Opfer als die eigentlichen Kampfhandlungen. Die Einführung der Antisepsie durch Ignaz Semmelweis und Lord Lister ersparte der Menschheit viele Schmerzen und Leiden. Das zunehmende Umsichgreifen der Syphilis in Europa konnte Paul Ehrlich durch sein Salvarsan bannen. Aber wer hätte gedacht, daß uns die Geißel der Geschlechtskrankheiten noch einmal vor solche Aufgaben stellen würde, wie dies heute der Fall ist? Auch die Besiedlung weiter Landstriche der Tropen und Subtropen wäre ohne die Errungenschaften der Hygiene, Bakteriologie und Chemotherapie nicht möglich gewesen. Die Entdeckung des Germanins in den Elberfelder Farbwerken nach dem ersten Weltkrieg, welche die Sanierung tropischer Schlafkrankheitsgebiete ermöglichte, stellte nicht nur eine überragende wissenschaftliche Leistung dar, die der gesamten Menschheit zugute kam, sondern sie hatte für unser Vaterland nach dem ersten Weltkrieg auch eine ebenso große ideelle wie wirtschaftliche Bedeutung. Und der ungeheure Nutzen und Wert der jüngsten Entwicklung der Chemotherapie, wie sie durch die Behandlung bakterieller Infektionen mit den Sulfonamiden (Domagk, Mietzsch und Klarer) sowie durch die Antibiotika Penicillin und Streptomycin (Fleming, Florey, Waksman u. a.) eingeleitet wurde, ist heute wohl jedem in irgendeiner Form zum Erlebnis geworden.

Aber noch sind viele wichtige Aufgaben der Chemotherapie ungelöst geblieben. Die materiellen und organisatorischen Mittel, welche die Wissenschaft für diese Zwecke einsetzt, mögen beträchtlich erscheinen; sie sind tatsächlich sehr bescheiden im Verhältnis zu den erreichten und erstrebten Erfolgen und noch viel zu gering, wenn wir uns daran erinnern, daß für die Durchführung verhängnisvoller politischer Experimente in unseren Zeiten nutzlos Millionen von Menschenleben geopfert und unersetzliche Kulturoerte zerstört wurden.

Frankfurt a. M., Weihnachten 1947.

Th. Wagner-Jauregg.

I. Allgemeine Gesichtspunkte und Grundbegriffe.

a. Chemischer Teil.

Das Ziel der Chemotherapie ist die Heilung bzw. Verhütung von Infektionskrankheiten mit chemischen Mitteln natürlichen oder synthetischen Ursprungs. Pathogene Schmarotzer in spezifischer Weise zu treffen, ohne dem befallenen Organismus einen untragbaren Schaden zuzufügen ist ihre wesentliche Aufgabe.

Eigentlich müßte man zur Chemotherapie jede Heilbehandlung krankhafter Zustände mit Chemikalien rechnen. Unter Chemotherapie im engeren Sinne versteht man aber die Arzneimittelbekämpfung von Krankheiten, die durch Parasiten hervorgerufen werden. Heilmittel, welche sich gegen nicht-infektiöse Erkrankungen richten, bleiben daher im Folgenden unbesprochen.

Die Rücksichtnahme auf das erkrankte Lebewesen erlaubt in den meisten Fällen nicht die Anwendung besonders drastischer Mittel, die eine restlose Abtötung der Infektionskeime hervorrufen. Wir müssen uns vielfach mit einer Schwächung und Virulenzverminderung der Mikroorganismen begnügen; die völlige Vernichtung bleibt den natürlichen Abwehrkräften des Organismus, z. B. den „Freßzellen“ (Phagocyten) überlassen. Die eigentlichen Heilmittel der Chemotherapie wirken daher im allgemeinen nur entwicklungs- bzw. vermehrungshemmend auf Krankheitserreger (Keim-Inhibition). Handelt es sich speziell um Bakterien, so spricht man von Bakteriostase. Keimtötend (bakterizid) wirken dagegen die Desinfektionsmittel (Antiseptica), welche zur Sterilisation unbelebten Materials oder besonders widerstandsfähiger Körperpartien Anwendung finden. Die vollständige innere Desinfektion eines erkrankten Organismus über den Blutweg, die „Therapia magna sterilisans“ Paul Ehrlichs ist in den meisten Fällen ein Wunschtraum geblieben.

Starke Desinfektionsmittel wirken z. T. in sehr drastischer Weise auf das Eiweiß von Krankheitserregern ein, durch Denaturierung infolge Hydrolyse, Oxydation, Präcipitation (Fällung bzw. Flockung) usw. Gegen derartig grobe Schädigungen sind aber alle Zellen in ähnlicher Weise empfindlich. Den ersten Übergang von den Desinfektionsmitteln zu den Chemotherapeutica stellen die Oberflächenantiseptica (zur Hautdesinfektion) und die innerlichen Desinfektionsmittel (Darm- und Harnröhrendesinficientien) dar. Diese können relativ giftig sein, wenn sie nur die menschliche oder tierische Haut bzw. Schleimhaut nicht reizen und von ihr nicht resorbiert werden. Dringen sie aber durch die äußere oder innere Oberfläche in das eigentliche Körperinnere ein, dann kann es unter Umständen zu schweren Vergiftungserscheinungen kommen, z. B. durch zu langes Verweilen eines WurmmitteIs im Darm.

Die Möglichkeit mit chemischen Verbindungen einen spezifischen therapeutischen Effekt zu erzielen beruht darauf, daß, obwohl zwischen Parasiten- und Wirtszelle kein grundsätzlicher physiologischer Unterschied besteht, beide in ihrem feineren chemischen und physikalischen Aufbau doch differenziert sind. Das erklärt z. B. die Tatsache, daß bei Einwirkung eines Farbstoffes auf ein mit Mikroben durchsetztes Gewebe sich beide verschieden anfärben, oder daß p-Aminobenzolsulfonamid im Reagensglas die Vermehrung von Kolibazillen und Streptokokken in einer Verdünnung von 1:5000 bzw. 1:3000 hemmt, ohne für das Wachstum der Körperzellen schädlich zu sein. Ein Idealmittel müßte die Krankheitserreger vollkommen vernichten, ohne die Zellen des Wirtstieres zu beeinflussen, eine Forderung, die natürlich praktisch unerreichbar ist; in jüngster Zeit ist man aber mit dem Penicillin und Streptomycin diesem Ziel sehr nahe gekommen.

Kein Geringerer als Emil von Behring betrachtete es auf Grund seiner Erfahrungen fast als ein Gesetz, „daß die lebenden tierischen und menschlichen Körperzellen um ein Mehrfaches empfindlicher sind gegenüber den Desinfektionsmitteln als die Bakterien, so daß, ehe die Bakterien durch die Desinfektionsmittel abgetötet oder am Wachstum im Blute und in den Organen verhindert werden, der infizierte Tierkörper schon vorher an diesem Mittel zugrunde geht“. Die Entwicklung der Chemotherapie hat diese Ansicht glücklicherweise gründlich widerlegt. Für Behring hatte der Skeptizismus auf diesem Gebiet und die Fehlschläge, die er in der Chemotherapie erlebte, allerdings einen großen Nutzen; sie veranlaßten ihn, an dieses Problem auf einem anderen Weg heranzugehen, der zur Serumtherapie führte.

Es braucht wohl nicht besonders hervorgehoben zu werden, daß die Chemotherapeutika vielfach nicht die gleiche hohe Verträglichkeit besitzen, wie irgendeine harmlose Droge. Wenn der Teufel in Gestalt von Krankheitserregern von uns Besitz ergriffen hat, dann läßt er sich eben oft nur mit Beelzebub austreiben. Im übrigen sind die jetzt zur Anwendung gelangenden Antibiotika Penicillin und Streptomycin für den Gesamtorganismus so unschädlich, daß es zwecklos wäre, hier eine weitere Entgiftung anzustreben. Man kann auch heute gelegentlich noch das Urteil einsichtsloser Kritiker hören, welche die Chemotherapie wegen gelegentlich auftretender störender Nebenerscheinungen bzw. Versager in Bausch und Bogen verdammen wollen. Sobald jemand aber selbst von einer schweren Infektionskrankheit befallen wird, möchte er wohl nicht auf die Hilfe der Chemotherapie verzichten.

Wie wird der Chemiker die Entwicklung eines Chemotherapeutikums in Angriff nehmen? Durch geeigneten chemischen Umbau einer an sich gegen die betreffenden Parasiten in vitro stark wirkenden Substanz läßt sich häufig eine Verminderung der Giftigkeit für die Wirtszellen erzielen. Auf diesem Wege kann in günstigen Fällen aus einem Desinfektionsmittel ein Chemotherapeuticum entstehen; eine unüberschreitbare Schranke zwischen diesen beiden Klassen von Stoffen anzunehmen ist unberechtigt. Aber die beste Wirksamkeit im Reagensglas gibt natürlich, auch bei guter Verträglichkeit, keine Gewähr für eine chemotherapeutische Eignung; denn um ein spezifisch gegen Erreger eingestelltes Mittel im Tierkörper wirksam zur Entfaltung zu bringen, müssen noch eine ganze Reihe unübersehbarer Faktoren wie Aufnahme (Resorption), Transport, Verteilung auf die befallenen Organe, Entgiftung, Ausscheidung, in vorteilhafter Weise zusammentreffen. So sind beispielsweise die Heilungsaussichten bei der Endocarditis lenta mit Sulfonamiden deshalb so schlecht, weil diese an und für sich gegen Streptokokken wirksamen

Verbindungen nicht an den Bakterienherd herankommen, da die Erreger in Nekrosen (abgestorbenen Teilen) der praktisch gefäßlosen Herzkappen eingeschlossen sind.

Häufig geht man zur Entwicklung eines Arzneimittels von Stoffen aus, die beim Menschen oder im Tierversuch schon eine geringe oder angedeutete therapeutische Wirkung zeigen und versucht durch chemische Abwandlung zu stärker wirksamen Verbindungen zu gelangen; dabei können natürliche wie auch synthetische Stoffe den Ausgangspunkt bilden.

Als Beispiel für eine Toxizitätsverminderung sei die Entgiftung von Metallen angeführt. Diese gelingt häufig durch deren Überführung in eine organische Bindung. So stellte schon R. W. Bunsen fest, daß das von ihm entdeckte Kakodyloxid ($(\text{CH}_3)_2\text{As-O-As}(\text{CH}_3)_2$ bei intravenöser Injektion eine viel geringere Giftwirkung ausübte, als wenn die gleiche Menge Arsen in Form von arseniger Säure, H_3AsO_3 einem Tier eingespritzt wurde. Bunsen erklärte dies damit, „daß die Verbindungsweise des Arsens im Kakodyl eine andere ist, als in seinen anorganischen Verbindungen. Indem es darin aufgehört hat, für sich einen Angriffspunkt der Verwandtschaft zu bilden, hat es zugleich seine Reaktion auf den Organismus verloren“. Auch das Quecksilber ist in manchen Bindungen an Kohlenstoff weniger toxisch als z. B. im Sublimat. Mit der Herabsetzung der Giftigkeit für den Säugetierorganismus läuft aber gelegentlich eine gleich große Entgiftung gegenüber dem Krankheitserreger parallel, womit natürlich kein chemotherapeutischer Fortschritt erzielt ist. Entscheidend für die Brauchbarkeit eines Präparates ist einzig und allein der weiter unten definierte chemotherapeutische Index.

Als Vorbilder für die Arzneimittelsynthese sind Naturstoffe von Heilstoffcharakter, vor allem die Alkaloide von besonderem Wert. Die Natur hat uns vielfach in kaum zu überbietender Weise das Beste in die Hand gegeben. Das wurde uns erst vor kurzem wieder durch die Entdeckung des Penicillins, Streptomycins und der anderen Antibiotika ins Bewußtsein gerufen. Von der Isolierung des wirksamen Prinzips einer Droge, über ihre Konstitutionsermittlung bis zur Synthese führt oft ein langer Weg. So war es 1820 Pelletier und Caventou sowie Runge gelungen, das Chinin aus der Chinarinde in reiner Form darzustellen. Seine Konstitutionsermittlung gelang viel später nach mühevollen Arbeiten und die Synthese glückte erst in unseren Tagen. Technisch durchführbar ist sie auch heute noch nicht. Die Erfahrung hat aber gezeigt, daß es manchmal möglich ist, nach einem natürlichen Modell synthetische Präparate mit spezifischer Wirkung herzustellen. Gerade die Malariaheilmittel sind ein Schulbeispiel dafür, da wir in dem synthetischen Plasmochin, Atebrin, Certuna und Paludrin Präparate besitzen, die gegenüber dem Chinin zum Teil Vorzüge besitzen. Die Synthese von Arzneimitteln verfolgt aber auch den Zweck, uns von nur in beschränkten Mengen zur Verfügung stehenden Naturprodukten unabhängiger zu machen.

Vielfach kennen wir das wirksame Prinzip von Heilkräutern, alten Volks- und Heilmitteln noch nicht, und es ist eine Zukunftsaufgabe der Chemotherapie, noch mehr die Fühlung mit der Naturheilkunde aufzunehmen. Das Kräuterweib und der Dürkräutler, der Wurzelsepp, der Medizinmann sind die primitiven Vorläufer des Chemotherapeuten. In Deutschland trat im Mittelalter als erster systematischer Forscher chemotherapeutischer Richtung der geniale Theophrastus Paracel-

sus (1493—1541) hervor, der als Aufgabe der Alchemie „die Scheidung des Gifts vom Balsam“ ansah. Zur Bekämpfung der Krankheiten suchte er „Arcana“, d. h. bestimmte Stoffe, welche die Ursache des Leidens direkt angreifen und beeinflussen. Durch die Vereinigung von chemischer und heilkünstlerischer Begabung war Paracelsus dazu berufen, den Grundstein zur „Iatrochemie“ zu legen, d. h. zu derjenigen Richtung der Medizin, welche die Wirkung der Arzneimittel auf chemische Vorgänge zurückführt. Auch der berühmte englische Arzt Thomas Sydenham (1624—1689) war der Ansicht, „daß nur derjenige den Namen eines wahren Arztes beanspruchen darf, der Heilmittel besitzt, die den spezifischen Charakter einer Krankheit gänzlich aufheben“.

Die Isolierung des Wirkstoffes in chemisch reiner Form aus einem Naturprodukt gestattet dessen Anwendung ohne den unwirksamen Ballast an Begleitsubstanzen. Das ist für die Therapie häufig von Vorteil. Beispielsweise gestattet es bei schweren Avitaminosen die Anwendung so hoher Gaben von Vitamin, wie sie in der natürlichen Form eines Nahrungsmittels gar nicht einverleibt und aufgenommen werden können. Wir dürfen uns aber nicht der Einsicht verschließen, daß in der Natur meist Gemische verschiedener Wirkstoffe vorliegen, bzw. daß nicht alle natürlichen Begleitstoffe als überflüssiger Ballast anzusehen sind. So werden in normalen Zeiten zur Stillung des Vitaminbedarfes des gesunden Menschen nicht Vitaminpillen, sondern eine gemischte Kost das Richtige sein. Und altbewährte Volksheilmittel und Hausmittel wie Kamille, Arnika, Salbei usw. enthalten ihre Wirkstoffe in einem ihren Heilwert günstig beeinflussenden Milieu, das sich auf künstliche Weise vollwertig kaum nachahmen läßt.

Die in der Medizin gegen Infektionskrankheiten angewendeten Heilmittel wurden häufig auf rein empirischem Weg gefunden, so das Quecksilber gegen die Syphilis, die Chinarinde gegen Malaria, und die Brechwurzel gegen Amöbenruhr. Auch in der weiteren Veredlung der Arzneistoffe ist der Chemiker hauptsächlich aufs Probieren angewiesen. Aber es wäre sinnlos, sich hier gänzlich auf ein blindes Hasardspiel einzulassen; in den meisten Fällen können doch gewisse verstandesmäßige Gesichtspunkte die Forschung auch auf diesem Gebiete leiten. Vor allem werden die Eigenheit des chemischen Aufbaues und Stoffwechsels bestimmter Mikroorganismen, die Ausscheidungsverhältnisse des betreffenden Chemotherapeuticums, sein Wirkungsmechanismus u. a. in Betracht zu ziehen sein. Es sind daher die Erkenntnisse der Biochemie für Fortschritte auf chemotherapeutischem Gebiet von besonderem Wert. Deshalb bringen die nächsten Kapitel dieses Buches eingehende biochemische Betrachtungen. Aber die Garantie für einen Erfolg bietet auch ein noch so klug ausgedachtes rationelles Verfahren nicht. Zufallstreffer sind an der Tagesordnung; dem klugen Kopf darf die glückliche Hand nicht fehlen. Bei Versuchen am lebenden Objekt spielen viele und mannigfaltige Umstände eine Rolle, die sich niemals überblicken und vorausberechnen lassen. Neben gründlichen chemischen Kenntnissen ist für den therapeutisch arbeitenden Chemiker die Fähigkeit zum intuitiven Erahnen von Zusammenhängen und Möglichkeiten unerlässlich. Wie kein anderer muß er sich mit den alten Tugenden der Geduld und zähen Ausdauer sowie einem unermüdlichen

Glauben an den Erfolg wappnen; dann wird die Hoffnung, bei seinen Versuchen Glück zu haben auch berechtigt sein. Aber wie mühselig die Forschungsarbeit gerade auf diesem Gebiet ist, zeigt die geringe Ausbeute an brauchbaren Präparaten. Nach einer Zusammenstellung von B e n d a sind seit der Entdeckung des Salvarsans mehr als 6000 aromatische Arsenverbindungen synthetisiert worden, und von diesen waren etwa 10 wert, in den Arzneischatz aufgenommen zu werden. Auch unter den vielen organischen Antimonpräparaten stellen nur Fuadin, Neostibosan und Solustibosan wesentliche Fortschritte gegenüber dem Brech Weinstein in der Chemotherapie der Leishmaniosen (Kala-Azar, Orientbeule) und der Bilharziosis dar. Aus einer großen Reihe von synthetischen Stoffen, die gegen Malaria erprobt wurden, sind bloß Plasmochin, Atebrin, Certuna und neuerdings Paludrin als brauchbare Heilmittel übriggeblieben. Und auch unter der Flut von Sulfonamiden, die man seit Entdeckung des Prontosils darstellte, haben sich kaum mehr als zwei Dutzend auf dem Markt gehalten.

Die Entwicklung neuer synthetischer Chemotherapeutika erfolgte in Deutschland in den letzten Jahrzehnten meist nicht mehr an Hochschulen und Forschungsinstituten, sondern in den Laboratorien großer pharmazeutischer Industrieunternehmen. Es ist heute nur ein Arbeiten auf breiter Basis auf diesem Gebiet erfolgversprechend. Nicht bloß eine große Anzahl von Substanzen ist durchzuprüfen, sondern es hat sich auch als zweckmäßig erwiesen, ein Präparat gegen verschiedene Erkrankungen zu erproben. Zur Erfüllung dieser Forderungen ist eine großzügige Organisation erforderlich. In den USA. werden Probleme wie die Erforschung des Penicillins, die Therapie der Tuberkulose, Malaria usw. auf Grund nationaler Forschungsprogramme unter Zusammenfassung verschiedener Institute, denen einzelne Teilaufgaben zufallen, durchgeführt.

Angaben darüber, in welchen Gruppen von Substanzen wir nach Chemotherapeutica zu suchen haben, lassen sich nur ganz allgemein machen. Die Desinfektionsmittel rekrutieren sich hauptsächlich aus den auf Proteine wirkenden Substanzen, (z. T. durch Salzbildung), sind mehr oder weniger fäulend, flockend, denaturierend oder gerbend für Eiweiß-Stoffe, ätzend oder adstringierend, wie z. B. Alkohole, Phenole, Invertseifen, Formaldehyd, Sublimat, Silbernitrat usw. Die Heilmittel auf Basis der Metalle (Arsen, Antimon, Wismut, Silber, Quecksilber, Gold, Kupfer usw.) sind alle relativ giftig, desgleichen auch viele Alkaloide. Man könnte demnach für die Desinfektionsmittel eine gewisse Aggressivität, für die Chemotherapeutica ein gewisses Maß von Toxizität als notwendig erachten. Aber schon die therapeutisch wirksamen Farbstoffe sind ziemlich verträglich, als chemisch recht harmlos erscheinen uns die Antivitamine (Hemmstoffe des Bakterienwachstums), z. B. Sulfanilsäure, die Grundsubstanz der Sulfonamide, und praktisch ungiftig sind die Antibiotika (Penicillin, Streptomycin usw.).

Wie man in der organischen Chemie die farbgebenden als chromophore Gruppen bezeichnet, so hat P. Ehrlich, unter Übertragung seiner Vorstellungen über die Immunitätsreaktionen auf den Wirkungsmechanismus der Chemotherapeutika, von toxophoren, die Giftigkeit bedingenden Gruppierungen und von Haptophoren gesprochen, welche an den Chemoreceptoren des Protoplasmas haften sollen. Beispielsweise wurde als „Arsenoreceptor“ die Verankerungsstelle für

das Arsen bezeichnet. Zweifellos entsprechen diese Vorstellungen nicht immer den tatsächlichen Verhältnissen; trotzdem besitzen sie für die gedankliche Zergliederung und Aufteilung der Wirkungskomponenten einer Substanz heuristischen Wert. Den Anschauungen Paul Ehrlichs liegt die Annahme einer direkten Wechselwirkung zwischen Chemotherapeuticum und Erregerzelle infolge chemischer Affinität (Parasitotropie) zugrunde.

Bezüglich der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und chemotherapeutischer Wirkung darf man im allgemeinen keine zu hohen Erwartungen hegen, wie dies nach den Erfahrungen auf physiologischem bzw. pharmakologischem Gebiet nicht anders vorauszusehen ist. Regeln lassen sich meist nur für eng begrenzte Gruppen chemisch verwandter Substanzen angeben, erweisen sich dann aber vielfach als recht brauchbar. Die Konstitutionsspezifität ist oft eine sehr hohe; z. B. kann das Fehlen oder Vorhandensein einer Methylgruppe und ihre Stellung an einem Benzolkern für die Wirkung von entscheidender Bedeutung sein, wie das z. B. beim Germanin der Fall ist. Häufig sind große Unterschiede stellungsisomerer Substanzen vorhanden; so zeigen in der Reihe der Sulfonamide nur die para-, nicht aber die ortho- und meta-Verbindungen therapeutische Wirksamkeit. Erzeugen Substituenten (z. B. Alkyl, Halogen, Hydroxyl, Methoxyl usw.) eine Verbesserung der chemotherapeutischen Eigenschaften, so nennt man diese eutherapeutisch, im gegenteiligen Fall dys-therapeutisch. Die gleichen Gruppen können in verschiedenen Substanzklassen entgegengesetzte chemotherapeutische Verschiebungen hervorrufen.

Von großer Bedeutung für die Anwendung sind die Löslichkeitsverhältnisse. Mit neutraler Reaktion gut wasserlösliche Präparate besitzen den Vorteil, daß sie ohne Komplikation injizierbar sind. In manchen Fällen passieren aber derartige Präparate den Organismus zu rasch, z. B. indem sie sehr schnell in den Harn übergehen, und gelangen daher nicht zur vollen Wirkung. Dieser Nachteil haftet dem Penicillin an und bedeutet bei der Kostbarkeit des Präparates einen empfindlichen Verlust. Man hat daher ein Verfahren zur Wiedergewinnung unveränderten Penicillins aus dem Harn von Patienten ausgearbeitet. Schwer lösliche Substanzen müssen in Suspension (wässrig oder ölig) verabreicht werden und entfalten häufig infolge Depotbildung eine erwünscht dauerhafte Wirkung. So erreicht man einen lang anhaltenden Blutspiegel von Penicillin am besten durch Injektion des Präparates in einer Mischung von Erdnuß-Öl und Bienenwachs. Für die Resorption am eigentlichen Reaktionsort sind die Permeabilitätsverhältnisse der betreffenden Gebiete ausschlaggebend. Da die Zellen sowohl wässrige als auch lipophile Phasen enthalten, ist die gleichzeitige Anwesenheit beider Löslichkeitskomponenten in einem Chemotherapeuticum von Nutzen. Für die Verteilung zwischen beiden Phasen besitzt, ebenso wie im Falle der Narkotica, das Prinzip Meyer-Overton Gültigkeit. Ausschließlich wasser- bzw. lipoidlösliche Stoffe werden meist auf ungünstige Resorptionsverhältnisse stoßen. Die Art und Weise, wie z. B. ein Desinfektionsmittel an den Ort seiner Wirkung gelangt, ist durchaus vergleichbar mit der Aufnahme eines Narkotikums durch die Zellen: Man kann annehmen, daß

es in wäßrigem Medium bis zur Grenzfläche gelangt, sich in dieser gemäß deren besonderem chemischen Aufbau konzentriert und von dort aus seinen weiteren Weg ins Innere der Zelle nimmt. Dabei werden nicht nur wäßrige, sondern auch lipoide Phasen zu durchdringen sein.

Resorption, Verteilung und Ausscheidung sind wesentliche Faktoren der Wirkungsweise eines Heilmittels. Es gibt Chemotherapeutica gegen intestinale Krankheitserreger, die so schlecht resorbiert werden, daß sie nur die erwünschte Lokalwirkung ausüben (z. B. Yatren und Sulfaguanidin, letzteres infolge seiner Schwerlöslichkeit). Je besser die Aufnahme erfolgt, um so rascher wird die notwendige Konzentration am Reaktionsort erreicht sein. Kumulation (Anhäufung) und Giftwirkung sind um so geringer, je schneller das Pharmakon zerstört und je vollständiger es ausgeschieden wird. So muß zur Vermeidung von Schäden durch Verabreichung von Abführmitteln dafür gesorgt werden, daß Wurmmittel nicht längere Zeit im Darm verweilen. Es gibt aber Fälle, in denen der lange Verbleib eines Heilmittels im Organismus erwünscht ist, da der bakteriologische Effekt dadurch erhöht wird (z. B. Sulfonamide). Die zu rasche Ausscheidung stellt beim Penicillin einen gewissen Nachteil dar. Schon Fleming war es bekannt, daß dieses Präparat förmlich durch den Körper rinnt, so daß die Erreichung eines therapeutisch ausreichenden Blutspiegels auf Schwierigkeiten stößt. Florey hat die Bemühungen, ihn zu erreichen, mit dem Versuch verglichen, eine Badewanne bei offenem Abschlußstöpsel zu füllen. Durch geeignete Form der Verabreichung haben sich diese Schwierigkeiten aber überwinden lassen.

b. Biologischer Teil.

„Alle Dinge sind Gift und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis macht, daß ein Ding kein Gift ist“. Dieser Ausspruch von Paracelsus hat gewissermaßen die Bedeutung eines ersten Hauptsatzes der Chemotherapie. Auch mit dem für jedes Leben unentbehrlichen Kochsalz kann man einen Menschen vergiften, wenn man ihm eine übertrieben große Menge (250—500 g) auf einmal verabreicht. Die Prüfung der Substanzen, welche der Chemiker dem Biologen in die Hand gibt, muß daher mit der Ermittlung der Toxizität, d. h. der kleinsten tödlichen Menge (dosis letalis) pro Kilogramm Versuchstier beginnen, wobei diese Größe je nach Verabreichungsart, ob subcutan, intramuskulär, intraperitoneal, intravenös oder peroral verschieden sein kann und dementsprechend anzugeben ist¹⁾. Nach den Untersuchungen von Trevan (1927) ist es methodisch einwandfreier, die für 50 % der Tiere letale Dosis zu ermitteln (LD_{50} = dlm*) als diejenige Menge, die den Tod eines jeden Tieres herbeiführt²⁾.

Die Giftigkeit einer Substanz gegenüber verschiedenen Arten, Gattungen und Klassen von Tieren kann beträchtliche Unterschiede, auch

¹⁾ Giftigkeitstabellen f. d. gebräuchlichsten Stoffe und Versuchstiere: F. Flury u. F. Zernik in Abderhaldens Handbuch d. biol. Untersuchungsmethoden Abt. IV, Teil 7 B. S. 1289 ff (1935). M. Oesterlin: „Chemotherapie“ S. 336 ff., Verlag Vieweg, Braunschweig (1939).

²⁾ Siehe dazu: J. H. Burn, „Biologische Auswertungsmethoden“, deutsch von E. Bülbring, Verlag J. Springer, Berlin 1937.

*) dosis letalis media.

auf gleiche Lebendgewichte bezogen, aufweisen. Auf dem enormen Toxizitätsunterschied der modernen Kontaktinsekticide DDT, Gam-mexan usw. für Insekten und Säugetiere beruht deren gefahrlose An-wendbarkeit. Auch die einzelnen Individuen der gleichen Tierart sind für Gifte häufig von sehr unterschiedlicher Empfindlichkeit. Zur Ermitt-lung der Toxizität müssen in diesen Fällen die Mittelwerte aus Ver-suchen mit größeren Tierkollektiven bestimmt werden.

Die Verträglichkeit eines Präparates hängt bis zu einem gewissen Grade auch vom Ernährungszustand des Tieres ab; so sind die Sal-varsane für schlecht gefütterte, z. B. vitaminarm ernährte Mäuse giftiger als für Normaltiere. Auch beim Menschen wurden aus dem gleichen Grund im Kriege Salvarsanschäden häufiger beobachtet als in normalen Zeiten. Durch Verabreichung großer Dosen von C-Vitamin konnte man die Ver-träglichkeit einiger Pharmaka, z. B. Gold, Salvarsan und Germanin, für den tierischen Organismus erhöhen. Dies beruht wahrscheinlich zum Teil auf einer Intensivierung der Abbauvorgänge in den Entgiftungsorganen und damit verbundener beschleunigter Ausscheidung. Auch der günstige Einfluß einer Vitamin-C-Therapie bei manchen Infektionskrankheiten wie Tuber-kulose, Pneumonie und Diphtherie hat wohl die gleiche Ursache des gesteigerten Ascorbinsäurebedarfs zwecks Beseitigung toxischer Sub-stanzen. Bei der Diphtherie muß außerdem der Ausfall von C-Vitamin in-folge Schädigung der Nebenniere, des wichtigsten Ascorbinsäure-Speicher-organs, von außen her ausgeglichen werden. Verabreichung von B-Vita-minen erhöhen die Verträglichkeit für das 4,4'-Diaminodiphenylsulfon-Derivat Promin.

Den Heilwert eines Präparates charakterisiert die Dosis cura-tiva, das minimale heilende Quantum, im Vergleich mit der Dosis tolerata, das ist die maximale eben noch verträgliche Menge (sub-letale Dosis). Das von Ehrlich eingeführte Verhältnis der beiden Größen, der Chemotherapeutische Index (Ch. I.) = $\text{dosis curativa} : \text{dosis tolerata}$ (c:t) ist allein für die Beurteilung der Brauchbarkeit eines Chemotherapeuticums ausschlaggebend. Bei einem Quotienten von nahezu 1:1 wird man sich stets in einem lebensbe-drohenden Gebiet bewegen, d. h. das Präparat ist für Heilzwecke un-brauchbar. Günstig ist es, wenn die verträgliche Dosis sehr viel größer ist, als die kleinste Heildosis; dann kann auch ein Mehrfaches der letzteren unbedenklich für Behandlungszwecke angewendet werden. Der chemotherapeutische Index beträgt z. B. bei der Hühnerspirillose für Atoxyl 1:2, für Arsacetin 1:3, für Salvarsan 1:58 (Angaben von Hata), sehr viel höher ist der Ch. I. für Germanin mit etwa 1:300 (Infektion von Mäusen mit *Tryp. gambiense*); d. h. wo 10 mg Germanin heilen, würden erst über 3 g tödlich sein. Einen Rekordindex von 1:1000 hat Penicillin aufzuweisen, das als praktisch ungiftig bezeichnet werden kann. Natürlich kann der chemotherapeutische Index ein und derselben Substanz nach Versuchstier und Krankheitserreger beträcht-lich, etwas auch je nach Darreichungsform, verschieden sein. Drückt man den chemotherapeutischen Index nicht in Form einer Proportion, sondern als Bruch aus, das wäre in den eben erwähnten Fällen für Atoxyl $\frac{1}{2}$, Arsacetin $\frac{1}{3}$, Salvarsan $\frac{1}{58}$, Germanin $\frac{1}{300}$ und Penicillin $\frac{1}{1000}$, dann entsprechen dem höherwertigen Präparat die kleineren Zahlen. Das wirkt etwas störend und ungewohnt. Daher ist es zweck-mäßiger, den reziproken Wert des Ch. I. anzugeben, den man als „Kurativen (Heil)-Index“ oder „Chemotherapeutischen Quotient“ bezeichnen kann; für die obigen Beispiele betrüge dieser:

2, 3, 3, 58, 300 und 1000. Als zweiter Hauptsatz der Chemotherapie ließe sich dann formulieren: Arzneimittel kann nur eine Substanz mit einem Chemotherapeutischen Quotienten, (Kurativen Index) größer als 1 sein; je höher dieser Wert liegt, um so brauchbarer ist ein Chemotherapeuticum.

Will man ohne nähere Zahlenangaben die Eignung eines Stoffes als Chemotherapeuticum charakterisieren, so spricht man auch von seiner „therapeutischen Wirkungsbreite“; ist diese groß, dann liegen die heilende und die tödliche Dosis weit auseinander, so daß nur ein geringes Gefahrenmoment bei der Anwendung besteht. Unter einem breiten „therapeutischen Streuungskegel“ versteht man die Wirksamkeit eines Präparates gegen eine Anzahl verschiedener Krankheitserreger.

Der Erfolg der chemotherapeutischen Forschung ist abhängig von einem geeigneten biologischen Test-Objekt. Am bequemsten und einfachsten zu handhaben ist in allen Fällen der Reagensglasversuch; er bedingt außerdem den geringsten Verbrauch an Chemikalien, was bei der Anwendung kostspieliger und schwierig herzustellenden Verbindungen bedeutungsvoll ist. Die Ansicht, daß solche Substanzen zu Heilzwecken für die Praxis von vornherein nicht in Frage kommen, ist nicht zutreffend, denn sobald sich ihre Brauchbarkeit erwiesen hat, gelingt es häufig, Schwierigkeiten in der Materialbeschaffung zu überwinden und die Synthese und fabrikatorische Herstellung so zu verbessern, daß sie auch wirtschaftlich tragbar ist. Beispiel: Penicillin, von dem im Juni 1943 eine Packung zu 100 000 Oxfordeinheiten 20 Dollar kostete, während jetzt das gleiche Quantum für 37,5 und in Kürze wahrscheinlich für 20 Cents erhältlich ist. Oft verläuft der Versuch *in vitro* und *in vivo* nicht gleichsinnig. Z. B. wirkt Optochin (ein Chininderivat) im Reagensglas gegen Pneumokokken in höchster Verdünnung baktericid und enttäuschte doch bei der klinischen Anwendung. Die Unwirksamkeit am lebenden Objekt kann davon herrühren, daß eine im Reagensglas wirksame Substanz, abgesehen von ihrer Giftigkeit, im tierischen Organismus Bedingungen vorfindet, welche die Entfaltung ihrer Wirkung verhindern, z. B. durch zu rasche Ausscheidung oder Abbau bzw. Umsetzung zu einer unwirksamen Verbindung. Oder aber es stößt das Heranbringen an den Sitz der Krankheitserreger auf Schwierigkeiten. Damit hat man bei der Chemotherapie der Lepra und der Tuberkulose zu rechnen, wo Goldverbindungen und Rubrophen bei gewissen Erkrankungsformen von Nutzen sein können, bei der Lungentuberkulose aber völlig versagen. Ein Beispiel aus der Reihe der Sulfonamide bilden die Ulirone, die gegenüber Meningokokken *in vitro* eine sehr gute Hemmungswirkung entfalten, aber (infolge ihres höheren Molekulargewichtes) nur in geringerer Menge in den Liquor übergehen und deshalb in der Praxis zur Behandlung der Meningitis epidemica nicht so sicher wirksam sind wie das niedriger-molekulare Sulfapyridin oder Sulfathiazol. Die Feststellung der Hemmungswirkung einer Substanz im Reagensglas ergibt aber für den Fortgang einer chemotherapeutischen Forschungsarbeit in den meisten Fällen wertvolle Anhaltspunkte.

Andererseits kann es vorkommen, daß im Tierversuch wirksame Substanzen im Reagensglastest nichts leisten. Das ist dann der Fall, wenn im Tierkörper aus dem Chemotherapeutikum der eigentliche Wirkstoff erst gebildet wird (z. B. durch Reduktion einer Nitro- zur Aminogruppe, Entmethylierung, Verseifung einer Estergruppe usw.). Beispielsweise geben unter den Sulfonamiden Prontosil rubrum und Tibatin im Plattenversuch einen sehr schlechten Effekt, hingegen im Tierversuch eine deutliche Wirkung. Diese Präparate werden erst im lebenden Organismus zu den eigentlichen Wirksubstanzen Sulfanilamid bzw. p, p-Diaminodiphenylsulfon umgewandelt. Salvarsan wirkt erst nach der oxydativen Spaltung des Moleküles unter Bildung des substit. Arsinoxydes.

Für den Ausfall der Prüfung in vitro kann auch die Zusammensetzung des Mediums von Bedeutung sein, auf dem die Keime kultiviert werden. Ein höherer Gehalt an Proteinen, Peptonen oder Aminosäuren hebt z. B. die bakteriostatische Wirkung von Phenolen auf (Salzbildung), spiegelt aber die Verhältnisse im lebenden Organismus besser wieder als ein Nährboden, der frei von Eiweiß und seinen Abbauprodukten ist. Auf der Suche nach einem praktisch wirksamen Chemotherapeutikum kann ein solches übersehen werden, wenn das Reagensglas-Medium Stoffe enthält, die in den Körpersäften und -geweben nicht vorkommen. Umgekehrt mögen chemotherapeutisch wertlose Stoffe in vitro hochwirksam erscheinen, wenn sie in Substraten geprüft werden, denen Bestandteile (z. B. Serumeiweiß) fehlen, die im normalen oder infizierten Organismus vorhanden sind. Die Unwirksamkeit vieler Desinfektionsmittel als Chemotherapeutika ist auf diesen Umstand zurückzuführen.

Ein anderes Beispiel ist das Versagen der Trypaflavin-Baktericidie gegenüber Trypanosomen in vitro in Nukleinsäure-haltigen Nährlösungen; auch hier reagiert die saure Komponente mit dem basischen Farbstoff unter Salzbildung und inaktiviert ihn auf diese Weise.

Bei der Erprobung der Sulfonamide im Plattenversuch wurde anfänglich keine Wachstumshemmung beobachtet, weil der in peptonhaltigen Nährböden stets vorhandene Wuchsstoff p-Aminobenzoessäure die antagonistische bakteriostatische Wirkung der Prontosile vollkommen aufhob.

Ein systematischer Vergleich der Wirkung in vitro und in vivo von p-Diaminodiphenylsulfon-Verbindungen gegen Tuberkelbazillen wurde kürzlich von Youmans, Feldmann und Doub³⁾ durchgeführt. Bei 22 von 33 Substanzen bestand Übereinstimmung zwischen Reagensglasversuch und therapeutischer Wirkung bei der experimentellen Meerschweinchentuberkulose. Von den 11 übrigen Verbindungen waren 8 in vitro bakteriostatisch aber in vivo ohne Wirkung. Nur 3 Substanzen zeigten im Reagensglas keinen Effekt, trotz Wirksamkeit im Tierversuch.

Es gibt Mikroben, deren Züchtung und Vermehrung auf Nährböden im Reagensglas bisher nicht gelungen ist, z. B. *Leprabazillus* und *Spirochäta pallida*; dann muß die chemotherapeutische Erprobung am künstlich infizierten Tier vorgenommen werden. Vielleicht gelingt es in Zukunft für derartige Fälle auch mit Hilfe von Gewebekulturen geeignete Testobjekte zu schaffen.

3) Am. Rev. of Tuberc. 54, 295 (1946).

Eine große Anzahl für den Menschen pathogener Mikroben lassen sich auf die üblichen Laboratoriumstiere übertragen, z. B. viele Bakterien und Trypanosomen. Für andere mußte erst ein besonderer Infektionsmodus gefunden werden; so kann man eine syphilitische Infektion beim Kaninchen mit Sicherheit nur hervorrufen, wenn man die *Spirochaeta pallida* in den Hoden dieser Tiere überimpft. In anderen Fällen gelingt eine Erhöhung der Virulenz von Bakterien, so daß sie auch für Laboratoriumstiere pathogen werden, durch die Applikation in einer Mucinsuspension; auf diese Weise konnte man Meningokokken, Gonokokken, Typhus- und Ruhr-Bazillen für Mäuse infektiös machen und so chemotherapeutische Versuche anstellen⁴⁾. Mit dem Erreger der menschlichen Lepra (Bact. Hansen) ließen sich bisher Laboratoriumstiere nicht in einwandfreier Weise infizieren. Nach Angaben von M. Oberdörffer⁵⁾ soll allerdings durch Verimpfung von Leprabazillen an Affen, die mit sapotoxinhaltiger Nahrung gefüttert werden, klinische, progressive Lepra erregbar sein. (Vgl. S. 464.) Für den experimentell-chemotherapeutischen Lepraversuch begnügt man sich einstweilen mit der Rattenlepra, die durch den, dem *Bacillus Hansen* nahestehenden *Bacillus Stefansky* hervorgerufen wird. Auch die Erreger der menschlichen Malariaarten sind für Versuchstiere nicht infektiös, so daß man auch in diesem Fall gezwungen ist, sich mit einem Modell zu behelfen. Die chemotherapeutischen Malariastudien, mit deren Hilfe die synthetischen Malariamittel Plasmodin, Atebrin usw. entdeckt wurden, hat man an Kanarienvögeln, bzw. Reisfinken durchgeführt, die mit *Proteosoma cathemerium* bzw. *Haemoproteus*arten künstlich infiziert werden. Die Arzneimittelbehandlung bewirkt dabei im allgemeinen infolge der im Vergleich zur Humanerkrankung massiveren Infektionsdosis keine völlige Abtötung der Plasmodien und nicht Heilung, sondern lediglich eine Verlängerung der Inkubationszeit um eine Reihe von Tagen. Trotzdem hat sich dieser Test zur Prüfung und Auffindung der Malariamittel ausgezeichnet bewährt. Lediglich zu einer Verzögerung des Krankheitsverlaufs, ohne ausgesprochene Heilung, kommt es auch bei der mit Lymphogranuloma inguinale infizierten Maus nach Sulfonamidbehandlung. An Stelle des menschlichen Hakenwurmes dient für chemotherapeutische Versuche das *Ankylostoma caninum* von Hund und Katze. Voraussetzung für solche Modellversuche ist natürlich, daß die betreffenden tierpathogenen Erreger eine gewisse Übereinstimmung mit dem Aufbau bzw. den biochemischen Eigenschaften des in Frage kommenden menschlichen Erregers aufweisen.

Die Wahl des Versuchstieres richtet sich jeweils nach den besonderen Umständen. Kleintiere, wie Mäuse und Ratten, bieten den Vorteil, daß man bei geringem Substanzverbrauch mit einer größeren Anzahl arbeiten kann und so unabhängiger von den oft beträchtlichen individuellen Schwankungen des biologischen Testes innerhalb derselben Tierart wird. Je höherstehend das Tier, um so näher kommt man im allgemeinen den Verhältnissen beim Menschen. So stellt beispielsweise die experimentelle

4) Literatur bei V. Sindbjerg-Hansen, Acta Pathol. et Microbiol. Scand. 19, 165 (1942).

5) Dermatol. Wschr. 109, 52, 1407 (1939).

Meerschweinchentuberkulose eine sehr rasch verlaufende, nach einigen Wochen zum Tod führende Infektion dar, die mit der chronischen Form der Tuberkulose, wie sie beim Menschen auftritt, nicht direkt vergleichbar ist, während der Versuch am Kaninchen den humanen Bedingungen schon näherkommt. Wollte man diese noch besser nachahmen, so müßten Affen als Versuchstiere eingesetzt werden.

Ein Chemotherapeuticum muß seine Bewährungsprobe durch klinischen Versuch am spontaninfizierten Menschen bestehen. Die Auswahl der dazu geeigneten Bedingungen stellt den Arzt nicht nur vor eine schwierige Aufgabe, sondern bürdet ihm auch eine große Verantwortung auf, da die vorangegangene pharmakologische Untersuchung auf Toxizität, Verträglichkeit, Nebenerscheinungen usw. nur Anhaltspunkte für den klinischen Gebrauch ergibt und die Verhältnisse beim Menschen und Tier verschieden sein können. Das beste Bild der Verträglichkeit vermittelt wohl der Selbstversuch am eigenen Leib. Die Dosis tolerata ist aber häufig für den kranken Organismus geringer als für den gesunden. Um das Risiko der Erprobung am Patienten zu verringern, werden die ersten Prüfungen manchmal an weit fortgeschrittenen, hoffnungslosen Fällen vorgenommen. Das schadet aber häufig der Beurteilung eines Arzneimittels; denn es ist klar, daß irreparable Schäden nicht mehr geheilt werden können und Aussichten auf Erfolg einer Behandlung nur in den Anfangsstadien gegeben sind. In den Fällen, in denen die individuellen Schwankungen der Heilwirkung eines Medikamentes beim Menschen beträchtlich sind ermöglicht erst die statistische Bearbeitung eines größeren Untersuchungsmaterials die richtige Beurteilung.

Manche Heilmittel sind spezifisch auf eine bestimmte Krankheit beschränkt, andere besitzen einen gewissen Streuokegel (chemotherapeutische Polyvalenz). Das heißt, es geht in einigen Fällen die Wirksamkeit eines Arzneistoffes weit über die Einzelinfection hinaus. Beispielsweise wird Neosalvarsan gegen mehr als ein Dutzend verschiedene Infektionen des Menschen angewendet. Dreiwertiges Antimon ist nicht nur gegen Leishmaniosen, also gegen niedere Tiere (Protozoen) wirksam, sondern auch gegen höher organisierte Würmer, z. B. die Erreger der Bilharziosis. Und schließlich haben sich in neuerer Zeit die Sulfonamide und Penicillin nicht nur gegen einige, sondern eine große Anzahl bakterieller Infektionen bewährt. Gelegentlich gelingt es auch, durch das Studium ganz heterogener tierischer Infektionen zu Heilmitteln bei Infektionskrankheiten des Menschen zu gelangen.

Es sollen nun einige Begriffe erläutert werden, die für die Chemotherapie von allgemeinem Interesse sind und die uns zum Wirkungsmechanismus hinüberleiten. Da ist zunächst die Arzneifestigkeit zu erwähnen. Die zwei Methoden, nach denen sich diese experimentell hervorrufen läßt, werden an dem klassischen Beispiel der Trypanosomenfestigung erläutert:

1. Arzneifestigung in vivo, a) nach P. Ehrlich:

Trypanosomen-infizierte weiße Mäuse wurden mit großen Mengen von Parafuchsin behandelt, bis eine vorübergehende Parasitenfreiheit

erzielt war. Die später auftretenden Rezidive behandelte man mit langsam ansteigenden Dosen, durch Fütterung mit Parafuchsin-Keks. Nach einiger Zeit wurden die so vorbehandelten Erreger auf unbehandelte Mäuse überimpft; nun zeigte sich, daß sie „fuchsinfest“ und auch allgemein fest gegen Triphenylmethan-Farbstoffe geworden waren.

Dagegen ließ sich aber eine Heilung noch mit Arsenpräparaten erzielen; man spricht hier von einer höheren Avidität letzterer Verbindungen. Die gleiche Erscheinung konnte auch innerhalb von Gruppen verwandter Chemotherapeutica beobachtet werden; Myo- und Solusalvarsan wirken z. B. manchmal noch, wo Salvarsan und Neosalvarsan bereits versagen; Atoxyl-feste Trypanosomenstämme sind noch gegen Arsenophenylglycin empfindlich. Zur Veranschaulichung dieser Tatsache wurde von P. Ehrlich außer dem nach der Festigung besetzten Arsenoceptor ein weiterer „Aceticoacceptor“ angenommen.

b) Festigung nach v. Jancsó:

Dieser arbeitete mit Mäusen und Ratten, deren natürliche Abwehrkräfte durch Blockierung des retikuloendothelialen Systems mittels Kupferbehandlung oder durch Milzextirpation geschwächt wurden. Das Tier stellt in diesem Falle gleichsam einen lebendigen Nährboden für die Erreger dar.

2. Arzneifestigung in vitro, nach York:

Es wurden Trypanosomen in der Kultur eine Zeit lang mit dem betreffenden Medikament in Berührung gelassen, dann auf gesunde Tiere überimpft, nach ihrer Vermehrung isoliert und erneut bis zur Resistenz der Einwirkung des Arzneimittels ausgesetzt.

P. Ehrlich betrachtete die Festigung als eine Angewöhnung der Protozoen an die Giftwirkung der therapeutischen Chemikalien. Die Schnelligkeit, mit der diese eintritt, ist sehr verschieden. So hat Feldt bei Versuchen Luesspirochäten gegen Arsen zu festigen, durch 16 bis 20 Passagen im Verlauf von 5 Jahren dieses Ziel nur teilweise erreicht. Ist aber einmal eine Arzneifestigkeit vorhanden, dann bleibt in manchen Fällen dieses Phänomen der Parasiten über andere Generationen bestehen, ist also zu einer mehr oder weniger bleibenden charakteristischen Eigenschaft geworden.

Ein unfreiwilliger Bakterien-Festigungsversuch am Menschen größeren Maßstabes hat sich kürzlich in Amerika ereignet⁶⁾. Bei Marinetruppen hatte man zunächst mit der prophylaktischen Verabreichung von Sulfadiazin (einem Sulfonamid-Präparat) einen Rückgang von Streptokokken-Infektionen festgestellt. Bald darauf kam es aber zu einem deutlichen Anstieg im Auftreten dieser Erkrankungen, die auf erhöhte Gaben von Sulfadiazin nicht mehr reagierten. Unter dem Einfluß der Prophylaxe hatten sich zweifellos unter Ausmerzungen der empfindlichen Keime resistente Stämme ausgebildet.

Die Bedeutung der Arzneimittelresistenz für die Praxis ist sehr groß. Sie kann der Anlaß zu unliebsamen Störungen und Enttäuschungen bei einer groß angelegten Seuchenbekämpfung-

6) D. C. Young, J. am. med. Ass. 129, 14, 921 (1945); siehe auch D. S. Damrosch, ebenda 130, 124 (1946).

aktion werden, z. B. bei der Sanierung von Schlafkrankheitsgebieten; die Germanin-resistent gewordenen Fälle kann man aber mit dem Phenylarsinsäurederivat Tryparsamid erfolgreich behandeln.

Auch die moderne Chemotherapie der Gonorrhoe mit Sulfonamiden hatte mit diesen Schwierigkeiten zu kämpfen⁷⁾; es traten sulfonamidresistente Stämme so häufig auf, daß die Tripperbehandlung mit Sulfonamiden allein heute zum Teil aufgegeben und durch die Penicillintherapie ersetzt ist. Die Ursache für die Resistenz liegt, ebenso wie im Tierversuch, an den Bakterienstämmen und nicht am Menschen⁸⁾. Es gibt auch von Natur aus relativ sulfonamidresistente Stämme, die mit den sulfonamidgefestigten bzw. an Sulfonamid gewöhnten nichts zu tun haben. Merkwürdigerweise sollen durch systematische Kulturpassagen *in vitro* sulfonamidgefestigte Gonokokkenstämme keine Pathogenität mehr besitzen.

Sulfonamidgefestigte Stämme von Pneumokokken lassen sich *in vitro* und *in vivo* durch Chinin beeinflussen. Die gemeinsame klinische Anwendung von Chinin und Sulfonamiden (Kombinationstherapie von Nissen) bei Pneumonie ist daher auch experimentell begründet.

Wurden Pneumokokken in ihrer Virulenz durch wiederholte Mäusepassagen gesteigert und die so erhaltenen Stämme hinsichtlich ihrer Chemoresistenz mit dem Ausgangsstamm (auf Ascites-Agar weitergezüchtet) verglichen, so ergab sich bei den letzteren eine starke Chemoresistenz; die virulenten Pneumokokken-Stämme zeigten dagegen erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden⁹⁾.

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, daß im Verlauf einer Salvarsantherapie bei Syphilis steigende Dosen verabreicht werden müssen, da allmählich die Behandlung mit der Anfangsdosis erfolglos wird; es tritt im Patienten eine Gewöhnung an das Salvarsan ein.

Bei der neu eingeführten Behandlung der Lues mit Penicillin hat sich in den letzten Jahren die Notwendigkeit einer starken Erhöhung in der Dosierung ergeben, die an eine Resistenzzunahme der Erreger denken ließ. Systematische Untersuchungen ergaben aber hier die Unrichtigkeit dieser Annahme. Es liegt vielmehr eine durch die besonderen Umstände der Produktion bedingte Verschiebung in der Zusammensetzung der Handelspräparate vor; früher überwog darin das Penicillin G, während seit etwa Mitte 1944 das weniger wirksame Penicillin K (dessen chemische Konstitutionsformel eine andere Seitenkette aufweist) den Hauptanteil bildet. Penicillin erzeugt sogar in recht geringem Maße Arzneifestigkeit, und unterscheidet sich dadurch vorteilhaft von dem zweiten bedeutenden Antibiotikum, dem Streptomycin; dessen klinische Anwendung ist durch die sehr ausgesprochene Gewöhnung der Keime an dieses Mittel stark begrenzt.

Am pharmakologischen Institut der Universität Chicago hat F. W. Schueler vor kurzem die Veränderungen untersucht, welche Proteine von Trypanosomen bei der Festigung mit Amino- oder Amido-substituierten Phenylarsinoxyden, oder basischen Farbstoffe wie Trypaflavin erleiden. Es kommt dabei nur zu einer Resistenz gegen eine Anzahl basisch,

7) Vgl. J. Kimmig, Klin. Wchschr. 22, 31 (1943).

8) Das gilt auch für die „regionäre Verschiedenheit“ der Sulfonamiderfolge bei Gonorrhoe; H. Schuermann, Med. Klin. 41, 471 (1946).

9) A. Grumbach u. R. Heggin, Schw. med. Wchschr., 72, 1369 (1943).

nicht aber neutral substituierter Phenylarsinoxyde. Das zeigt an, daß der Mechanismus, durch den die Trypanosomen ihre Widerstandsfähigkeit gegen die Arsenikalien erhalten, durch die Entwicklung einer Resistenz gegen basische Gruppen des Phenylarsinmoleküles und nicht gegen den Arsenoxydrest hervorgerufen wird. Die Tatsache, daß die Arzneifestigkeit in diesen Fällen nur Resistenz gegen Gruppen einer gewissen Polarität ist, ließ die Vermutung aufkommen, daß dabei eine Verschiebung im isoelektrischen Punkt der Erregerproteine stattfinden könnte. Die Bestimmung des isoelektrischen Punktes nach Pischinger mittels Feststellung der Färbbarkeit mit basischen und sauren Farbstoffen über verschiedene pH-Bereiche hat tatsächlich einen Unterschied in der Färbbarkeit normaler und arzneiresistenter Trypanosomenstämme der gleichen Spezies ergeben, was auf Differenzen im isoelektrischen Punkt ihrer chemischen Bestandteile hinweist.

Bei der klinischen Erzeugung der Arzneimittelresistenz hat man in neuerer Zeit an das Ausleseprinzip gedacht, nach welchem eine Ausmerzung der empfindlichsten Keime erfolgen sollte, unter Erhaltung der besonders widerstandsfähigen („Verschiebung des Gonokokkenspektrums“). Dies allein erklärt aber die beobachteten Erscheinungen nicht restlos, da die gefestigten Bakterien noch gegen solche Konzentrationen des Präparates beständig sind, die vorher alle Keime vernichtet hätten. Auch hier dürfte die Anpassung ein nicht zu vernachlässigender Faktor sein. Es könnte das Auftreten von Sulfonamidresistenz dadurch zustande kommen, daß die Parasiten die Fähigkeit zur Synthese der p-Aminobenzoesäure, des natürlichen Sulfonamid-Antagonisten „erlernen“ und auf diese Weise die Wirkung der Sulfonamide auspuffern. Diese Annahme konnte aber experimentell nicht bewiesen werden. Die Resensibilisierung von sulfonamidfesten Gonokokkenstämmen erreichte R. Klimmer¹⁰⁾ durch therapeutische Anwendung von p-Aminobenzoesäure. Von 23 Patienten mit sulfonamidresistenter Gonorrhoe konnten 19 nach Vorbehandlung mit 5–10 g p-Aminobenzoesäure durch einen Stoß von 30 g Sulfonamid geheilt werden.

Als weiteres Beispiel für eine Umgewöhnung seien Versuche von Mc Ilwain angeführt, dem es gelang, Bakterien, die ursprünglich auf Pantothersäure als Wachstumsstoff angewiesen waren, durch allmählichen Entzug dieser Substanz in der Nährlösung auf Selbsterzeugung von Pantothersäure zu trainieren. Die so gewonnenen Stämme waren dann gegen die Wirkung des Hemmstoffes Pantoyltaurin, des Antagonisten der Pantothersäure (vergl. S. 426) resistent. Dieser Fall demonstriert auch eine Arzneifestigung auf indirektem Wege.

Vor allem mit einer Umstellung im Sinne der Ausbildung eines Ausweichstoffwechsels im Verlauf der Festigung ist zu rechnen. Die Bakterien sind offenbar zur Erhaltung bestimmter Lebensvorgänge, z. B. von Oxydationsprozessen, nicht streng auf ein einziges Enzymsystem angewiesen, sondern schalten bei dessen Ausfall ein anderes Hilfsmittel ein; was normalerweise ein Nebengleis ist,

10) Dtsch. Gesundheitswesen 1, 753 (1946).

kann so zur Hauptstrecke werden. H. Hüllstrung¹¹⁾ gelang die Brechung der Sulfonamidresistenz durch Lactoflavinzusatz. Die Sulfonamidgewöhnung von *Bact. Lactis Aerogenes* läßt sich beseitigen, indem man die Keime in Gegenwart von Proflavin (2,8-Diamino-acridin) kultiviert^{11a)}. Syrány konnte mittels Insulin die Resistenz von Gonokokken beeinflussen. Direkte Stoffwechselunterschiede zwischen Arsen-empfindlichen und -resistenten Stämmen beobachtete Marks¹²⁾.

Bei Pneumokokken stellten kürzlich H. Bloch und P. Bernoulli¹³⁾ eine Beziehung zwischen Sulfonamidfestigkeit und Lipasegehalt fest. Diese Keime besitzen eine Tributyrin-spaltende Esterase, deren Menge von einem Stamm zum anderen beträchtlich variiert, die aber unter normalen Kulturbedingungen beim gleichen Stamme absolut konstant bleibt. Die Höhe des Lipasegehaltes steht in keiner Beziehung zur Typenzugehörigkeit, zur Virulenz und zur primären Empfindlichkeit des Pneumokokkenstammes gegenüber Sulfonamidverbindungen. Bei sulfonamid-resistenten Pneumokokken ist der Lipasegehalt erhöht. Die Höhe des Fermentgehaltes geht parallel mit dem Grad der Sulfonamidfestigkeit. In vitro gefestigte Pneumokokkenstämme verlieren nach Umsetzen auf sulfonamid-freie Nährböden langsam wieder ihre Resistenz. Entsprechend sinkt auch der Lipasegehalt wieder ab. Zugabe von p-Aminobenzoesäure zu sulfonamidhaltigen Nährböden verhindert sowohl das Resistenzwerden der Pneumokokken wie den Anstieg ihrer Lipase. Zur Erklärung des erhöhten Lipasegehaltes sulfonamidgefestigter Pneumokokken könnte man annehmen, daß der Fermentzunahme auch eine vermehrte Lipoidbildung entspricht, zumal Lipoidsynthesen durch Bakterienlipasen mehrfach experimentell nachgewiesen wurden. Der gesteigerte Lipidgehalt verleiht den Pneumokokken gesteigerte Arzneifestigkeit, offenbar durch Veränderung der Permeabilitätsverhältnisse.

Daß zwischen dem normalen Lipasegehalt und der sogen. primären Resistenz der Pneumokokken gegen Sulfanilamid kein Zusammenhang besteht, weist aber darauf hin, daß neben dem vermuteten Lipase-Lipoid-Mechanismus noch andere, bisher unbekannte Faktoren für die Empfindlichkeit der Pneumokokken gegenüber Sulfonamiden maßgebend sind. Der Parallelismus zwischen Lipaseanstieg und Resistenzzunahme betrifft ausschließlich die Verhältnisse, wie sie sich bei der experimentellen Festigung eines Pneumokokkenstammes ergeben. Es ist nicht möglich, allein an Hand der Lipasebestimmung eines aus einem Kranken isolierten Pneumokokkenstammes bereits eine Aussage über dessen Sulfanilamidresistenz zu machen, wenn man den Lipasewert des betreffenden Stammes nicht kennt.

Im Zusammenhang mit einer Änderung von Permeabilitätsverhältnissen steht wahrscheinlich auch die ältere Beobachtung, daß die Arzneifestigung eine verminderte Aufnahmefähigkeit von Trypanosomen für die Festigungssubstanz nach sich zieht. (v. Janszó) Trypaflavinfeste Stämme sind auch salvarsanfest und umgekehrt. Es wurde analytisch gemessen:

11) Klinik u. Praxis 1, 234 (1946).

11a) A. M. James u. C. N. Hinshelwood, Trans. Faraday-Soc. 43, 274 (1947).

12) Zs. f. Immunitäts-Forschung 1940, 293.

13) Schw. med. Wchschr. 74, 1341 (1944); Helv. chim. acta 27, 362 (1944).

100 mg (Trocken-	normale Trypanosomen speichern 1,1	mg Trypa-
gewicht)		flavin
100 mg	„ trypaflavin-	„ 0,0265 „
	feste	„
100 mg	„ salvarsan-	„ 0,035 „
	feste	„

Die Aufnahme eines Chemotherapeuticums durch die Erreger wurde zum ersten Male von Levaditi und Knaffl-Lenz im Jahre 1909 nachgewiesen. Sie behandelten Trypanosomen-infizierte Tiere mit Arsenophenylglycin und fanden dann analytisch nicht nur in Niere, Leber und Serum, sondern auch in den Trypanosomen bedeutende Arsenmengen. Fischl und Singer zeigten 1935, daß diejenigen Arsenikalien, welche *Tryp. lewisi* nur in geringem Maße aufnehmen, für diese Erreger auch nicht parasitisch sind, während Arsenophenylglycin nicht nur gut absorbiert wird, sondern auch abtötend wirkt.

1931 gelang es N. v. Janssó, 1932 Fischl und Schwenk mit Hilfe des Dunkelfeldmikroskopes, die Aufnahme fluoreszierender Farbstoffe (z. B. Trypaflavin) in den Trypanosomen sichtbar zu machen (Fluoreszenzmikroskopie. Vgl. S. 446). Die Anfärbung von Mikroorganismen löst aber keineswegs in allen Fällen eine chemotherapeutische Wirkung aus.

Auch das allmähliche Verschwinden eines von den Parasiten gebundenen Farbstoffes wurde quantitativ-analytisch verfolgt. In den nachfolgend durch Zahlen belegten Versuchen von Hasskó war das Maximum der Speicherung etwa eine Stunde nach subcutaner Injektion erreicht; die Ausscheidung erfolgte dann ziemlich rasch:

nach 1 Std. enthielten	27 mg Trypanosomen	0,1	mg Parafuchsin
„ 4 „	„ 27 mg	„ 0,0073	mg „
„ 1 „	„ 30 mg	„ 0,05	mg „
„ 4 „	„ 30 mg	„ 0,024	mg „

In Beziehung zur Arzneifestigung steht die chemotherapeutische Interferenz (Browning). Man versteht darunter die Erscheinung, daß therapeutisch unwirksame oder schlecht wirksame Substanzen den Effekt an und für sich gut wirksamer in gewissen Fällen ganz oder teilweise aufheben. Im Gegensatz zur Arzneifestigkeit, bei der es sich um eine Mutation oder Dauermodifikation der Parasiten handelt, stellt die Interferenz einen vorübergehenden Zustand der Unempfindlichkeit von Mikroben gegen bestimmte Chemotherapeutika dar.

Auch dieses Phänomen wurde erstmals an Trypanosomen beobachtet. Behandelt man damit infizierte Mäuse zunächst mit dem Triphenylmethanfarbstoff Parafuchsin, dann gelingt es hernach nicht, eine Heilung mit dem sonst wirksamen Trypaflavin durchzuführen. Auch bei Spirochätenerkrankungen, nämlich bei Rückfallfieber und bei Syphilis wurden Interferenzerscheinungen beobachtet. Die von Voegtlin festgestellte Interferenz der Arsinoxyde mit Sulfhydrilverbindungen beruht wahrscheinlich auf einer chemischen Wechselwirkung dieser bei-

den Substanzklassen. Brillantgrün hindert die chemotherapeutische Wirkung von Solganol, nicht aber von Neosalvarsan bei Recurrens (F. Bär). Schloßberger und Bär konnten zeigen, daß bei Streptokokken-infizierten Mäusen durch Injektion von Mucin nicht nur die Heilwirkung der Sulfonamide und des Goldpräparates Auro-Detoxin (Goldkeratinat), sondern auch diejenige des Streptokokken-serums aufgehoben wird. F. R. Selbie sowie Feldt schalteten am gleichen Versuchsobjekt die Wirksamkeit der Sulfonamide durch p-Aminobenzoessäure aus. Dasselbe Interferenzphänomen demonstrierte J. Kimmig¹⁴⁾ sowie M. Schubert auch an der Gonorrhoe des Menschen; wenn mit Globucid oder Cibazol gleichzeitig p-Aminosäure verabreicht wurde, dann blieb die Wirkung des Sulfonamids vollständig aus. Da die p-Aminobenzoessäure aus der Blutbahn schnell ausgeschieden wird, mußten zur Durchführung der Versuche große Mengen davon gleichzeitig bzw. kurz nach der Sulfonamidgabe injiziert werden. In vitro hebt bei Gonokokken ein Molekül p-Aminobenzoessäure die chemotherapeutische Wirksamkeit von 20 bis 30 Molekülen Sulfonamid auf.

Die beiden letzten Beispiele zeigen uns, daß zu den Interferenzerscheinungen eigentlich auch die Wuchsstoff-Hemmstoff-Antagonismen zu rechnen sind, die später noch ausführlich besprochen werden sollen. Im Sinne der älteren Nomenklatur würde man hier von einer Blockierung bestimmter Chemorezeptoren der Parasiten sprechen.

Andere Arten von Interferenz kommen wahrscheinlich so zustande, daß die Resorptionsverhältnisse durch Beeinflussung der Permeabilität verändert werden. Wright und Hirschfelder fassen die Trypflavin-Triphenylmethanfarbstoff-Interferenz bei Hefe als ein Phänomen der Oberflächen-Adsorption auf. Eine einheitliche Erklärung aller Interferenzerscheinungen ist ebensowenig möglich wie bei der Arzneifestigkeit.

Für die Praxis ergibt sich unter Berücksichtigung von Arzneifestigkeit und Interferenz jedenfalls die Forderung der möglichst schlagartigen Therapie; es ist wichtig, gleich das wirksamste Präparat in optimaler Dosierung zu verabreichen. In Form der Stoßtherapie hat sich die Anwendung der Sulfonamide, besonders zur Behandlung der Gonorrhoe, am besten bewährt. In der Durchführung der Sulfonamid- wie der Penicillintherapie vermeidet man lange Pausen tunlichst. Diese sollen auch nachts nicht mehr als 6 Stunden betragen, damit die Krankheitserreger gewissermaßen in einen Zustand der „Dauernarkose“ versetzt werden und sich zwischen den einzelnen Gaben nicht erholen können.

Eine „Therapia magna sterilisans“ ist bis zu einem gewissen Grade möglich, wenn die Erreger noch lokalisiert sind oder, wie bei Infektion mit Trypanosomen, im Blut kreisen. In diesen Fällen hat man auch das gesetzte Ziel erreicht, z. B. bei der Rekurrens-Infektion der Ratten und Mäuse sowie der Skrotumsyphilis des Kaninchens und der Abortivbehandlung der Syphilis des Menschen. Sobald aber Drüsen und Gewebe befallen sind, wie bei der menschlichen Lues,

14) Klin. Wchschr. 22, 31 (1943); siehe dagegen H. Löhe u. R. Brett; Dermatol. Wchschr. 115, 981 (1942).

Tuberkulose, Lepra usw. ist eine schrittweise Etappenbehandlung notwendig, unter Anwendung kleinerer Dosen in Zwischenräumen. Oder man setzt eine größere Dosis in einer langsam resorbierbaren Form („Plombe“) als Depot an. Das bezweckt, eine bestimmte wirksame Konzentration des Chemotherapeuticums im Blut oder am infizierten Gewebe eine Zeit lang aufrecht zu erhalten.

Vielfach erweist sich eine Kombinationstherapie als nützlich, z. B. Quecksilber- und Arsen- oder Wismut-Präparate bzw. erst Penicillin und nachher Neosalvarsan bei Syphilis oder Plasmochin-Atebrin, wobei man in letzterem Falle den geschlechtlichen und ungeschlechtlichen Entwicklungsformen der Malaria plasmodien gleichzeitig zu Leibe geht. Zur Chemotherapie von Wundinfektionen wendet man jetzt meist eine Mischung Debenal M-Marbadal an, um sowohl die aeroben wie anaeroben Erreger zu treffen. Diese Methoden bedienen sich demnach des Vorteils verschiedener Angriffspunkte. Über die additive Steigerung der Wirkung hinaus erreicht man mit der Kombination einiger Präparate manchmal eine Potenzierung, eine „chemotherapeutische Aktivierung“. Ähnliche Erscheinungen sind auch in der Pharmakologie bekannt und werden dort unter dem Begriff „Bürgisches Prinzip“ zusammengefaßt.

Nachtrag bei der Korrektur.

Zu S. 414: Die virulenzsteigernde Wirkung von Mucin wird nicht mehr auf einen Schutz der Bakterien durch die viskösen Schleimstoffe zurückgeführt. Vielmehr handelt es sich um einen bestimmten Faktor dessen Anreicherung aus Schweinemagen-Mucin auf das 20fache durch Differential-Zentrifugation möglich war; Lösungen dieses Konzentrates besaßen keine nennenswerte Viskosität¹⁾.

Zu S. 418: Mittels Röntgenbestrahlung wurden Mutanten von Bazillen erhalten, die sich durch ihr Nährstoffbedürfnis von der Ausgangsform unterscheiden²⁾, z. B. ein mutierter *Coli*-Stamm, der p-Aminobenzoessäure für sein Wachstum braucht³⁾, ferner ein anderer, Methionin benötigender Mutant⁴⁾.

1) J. C. Gould u. H. K. King, Biochem. Journ. 41, XXI (1947).

2) Roepke, Libby u. Small, J. Bact. 48, 401 (1944).

3) Lampen, Roepke u. Jones, J. biol. Chem. 164, 789 (1946).

4) Lampen, Jones u. Perkin, Arch. of Biochem. 13, 33 (1947).

II.

Chemotherapeutischer Wirkungsmechanismus.

Arzneifestigkeit und Interferenz sind Probleme, die zu solchen des Angriffspunktes der Chemotherapeutica in naher Beziehung stehen. Zunächst erhebt sich die Frage: wirkt ein Präparat direkt (parasitotrop) oder indirekt; das heißt: werden die Erreger unmittelbar betroffen oder kommt es zu einer mehr oder weniger unspezifischen Steigerung der Abwehrkräfte des Körpers, z. B. durch Beeinflussung des reticuloendothelialen Systems.

Einige Chemotherapeutica wirken hauptsächlich direkt durch unmittelbare Abtötung der Krankheitserreger (z. B. Arsenikalien) oder durch bakterio-statische Wirkung (z. B. Sulfonamide); andere wirken hauptsächlich indirekt durch Anregung der Abwehrkräfte (z. B. Antimon und Wismut). Vielfach greifen aber beide Arten von Vorgängen ineinander über¹⁵⁾. Denn in den meisten Fällen werden die durch direkte Einwirkung des Chemotherapeuticums geschädigten Parasiten den Freßzellen (Phagocyten) leichter zum Opfer fallen. Der Vorgang der Keimvernichtung im Organismus stellt ihre Aufnahme in das Innere von weißen Blutzellen (Leukozyten) und fixen Gewebszellen (besonders in der Milz und im Knochenmark) und ihre Verdauung durch deren Fermente dar. Die Chemotherapie kann als eine Unterstützung der natürlichen Heilbestrebungen des Organismus angesehen werden.

Zur Abschwächung unspezifischer Abwehrkräfte für Versuchszwecke hat sich ein Verfahren von N. und H. von Janssó bewährt, das in der Blockierung des reticulo-endothelialen Systems durch elektrokolloidales Kupfer bzw. Exstirpation der Milz besteht. Das kolloidale Kupfer (Fa. v. Heyden, Radebeul) wird von den Uferzellen spezifisch gespeichert und vergiftet diese für mehrere Stunden. Die gleichzeitige Entfernung der Milz setzt dann praktisch die ganzen Abwehrkräfte des Versuchstieres außer Funktion, so daß sich die Maus oder die Ratte in diesem Falle wie ein „lebendes Reagensglas“ verhält. (Vgl. S. 416.) Es wurden weitgehend übereinstimmende Versuchsergebnisse in vitro und im kupferbehandelten, splenektomierten Tieren erzielt.

Daß Chemotherapeutica in oft recht spezifischer Weise auf einzelne Gruppen von Infektionskrankheiten, bzw. Mikroorganismen eingestellt sind, spricht ebenfalls für eine direkte Wechselwirkung zwischen Präparat und Erreger. Dem chemischen Verständnis ist auch nur diese bisher näher zugänglich und sie soll daher hier vorwiegend besprochen werden.

Die Beeinflussung von Krankheitserregern, bzw. deren vitalen Funktionen als Ursache eines chemotherapeutischen Effektes kann auf verschiedenartige Weise in Erscheinung treten. Am frühesten wurden Störungen von Stoffwechselvorgängen pathogener Mikroorganismen durch Chemotherapeutica erkannt. Durch Einwirkung von

¹⁵⁾ Kikuth, W., Dtsch. med. Wchschr. 1937, S. 336; Schloßberger, H., Klin. Wchschr. 16, 73 (1937).

Trypaflavin und von Parafuchsin wird der Zuckerumsatz der Trypanosomen und ihr Atmungsquotient verkleinert. Nach Messungen von Scheff und Hasskó (1936) sind im Interferenzeffekt (bei Herabsetzung der chemotherapeutischen Wirkung durch andere Substanzen) diese Minderungen weniger stark, was der Ausdruck der schon auf anderem Wege festgestellten geringeren Farbstoffaufnahme ist.

Für das Germanin stellten verschiedene Beobachter fest, daß dieses die Trypanosomen in vitro erst bei unbiologisch hohen Konzentrationen beeinflusst. Daher erschien zunächst eine direkte Wirkung auf die Parasiten ziemlich unwahrscheinlich. Immerhin sprach der zuerst von Rodenwaldt und Doves erbrachte Nachweis des Germanins in den Trypanosomen doch wieder für eine direkte parasitotrope Wirkung. Die Schädigung erfolgt auch in vitro mit gleicher Intensität wie im Tier, aber erst nach einer Latenzzeit von mehr als 20 Stunden, so daß sie früheren Beobachtungen entgangen war.

v. Issekutz konnte 1933 im Warburgschen Apparat den Nachweis führen, daß Germanin den Zuckerstoffwechsel der Trypanosomen schädigt. Die eingehenden Studien von N. und H. v. Janssó (1935—37) haben diese Annahme bestätigt; Germanin hemmt den Stoffwechsel, im besonderen die Zuckeraufnahme der Trypanosomen, ruft demnach gleichsam eine Ernährungsstörung in ihnen hervor. Schon im leicht geschädigten Zustand erliegen die Parasiten den phagocytären Kräften des Wirtstieres: die Phagocytosebereitschaft der Parasiten wird durch Germanin sehr stark erhöht. N. und H. v. Janssó sehen daher das Germanin als eine Substanz mit Opsonin-artiger Wirkung an.

Als Opsonine (Wright) werden in der Immunitätslehre im normalen Blutserum vorhandene, gelöste, thermolabile Stoffe bezeichnet, welche Krankheitserreger für die Aufnahme durch die Fresszellen und die dort erfolgende intracelluläre Verdauung empfänglich machen. Thermostabile Substanzen von gleicher Wirkung, die im Blutserum immunisierter Tiere vorkommen, heißen Bakteriotropine (Denys, Neufeld).

Der allgemeinen Erscheinung der Störung von Stoffwechselvorgängen liegt in vielen Fällen die Vergiftung eines Fermentsystems zugrunde. Im Falle des Trypaflavins sind es wohl die Enzyme des Zuckerumsatzes der Trypanosomen, die beeinträchtigt werden. Die bakteriostatische Wirkung von Chinonen beruht wahrscheinlich auf einer Hemmung der Carboxylase; auch Urease wird durch Chinon stark gehemmt. Salicylsäure unterbindet die Synthese der Pantothersäure, Sulfanilamide hemmen unter anderem die fermentative Purin- sowie Methioninsynthese. Zweifellos wird man in Zukunft weitere ähnliche Wirkungsmechanismen erkennen.

In neuerer Zeit konnten verschiedene chemotherapeutische Effekte auf einen Antagonismus Wuchsstoff: Hemmstoff bzw. Vitamin: Antivitamin zurückgeführt werden¹⁶⁾ Für das Gedeihen der Mikroorganismen spielen Wachstumsfaktoren eine ähnliche

¹⁶⁾ Ausführliche Behandlung der Vitamine bei Stepp-Kühnau-Schroeder: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung, 6. Auflage, Verlag F. Enke, Stuttgart 1944, sowie W. Rudolph: Vitamine der Hefe, 3. Auflage; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1946.

Rolle wie für höhere Lebewesen die Vitamine. Ja es handelt sich um dieselben Stoffe, welche im Grunde auch die gleichen Funktionen ausüben. Unter der Bezeichnung Biotika kann man natürliche Wuchsstoffe und Vitamine zusammenfassen¹⁷⁾. Die Unentbehrlichkeit der Biotika für Mikroorganismen einerseits, für höhere Lebewesen andererseits ist in manchen Fällen graduell verschieden. Darauf beruht die Möglichkeit einer Antiwuchsstoff (Antivitamin)-Chemotherapie. Die Voraussetzung dafür ist dann gegeben, wenn es gelingt, einen für Bakterien existenznotwendigen Wuchsstoff zu blockieren, der als Vitamin für den Menschen von untergeordneter Bedeutung ist. Das Verhältnis der Konzentrationen von Hemmstoff zu Wuchsstoff beim Wachstumsstillstand wird als antibakterieller Index bezeichnet. Er ist eine Funktion desjenigen gehemmten Enzymsystems, welches den wachstumsbegrenzenden Faktor darstellt.

Der Wuchsstoff-Hemmstoff-Antagonismus wurde am Beispiel der Sulfonamide entdeckt. Die verschiedenen Vertreter dieser Klasse von Substanzen lassen sich chemisch alle von dem gleichen Grundkörper, der Sulfanilsäure ableiten. Als Wuchsstoff benötigen manche Bakterien p-Aminobenzoesäure, eine Verbindung, deren Formel sich von derjenigen der Sulfanilsäure (p-Aminobenzolsulfosäure) nur durch den Ersatz der Carboxylgruppe durch den Rest der Sulfosäure unterscheidet (s. Tabelle 1).

Auch die wasserlöslichen Dialkylaminoäthylester der p-Aminobenzoesäure (z. B. Novocain $p\text{-H}_2\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$) wirken antagonistisch gegen Sulfonamide. In erheblich geringerem Maße ist das auch beim sehr wenig wasserlöslichen Äthylester der Fall und noch stärker ist die Antagonistenwirkung in vitro nach Blockierung der freien NH_2 -Gruppe der p-Aminobenzoesäure in der p-Acetylaminobenzoesäure und im Pantocain $p\text{-CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ unterdrückt¹⁸⁾. Der Effekt der genannten Ester kommt zustande, indem die in den Zellen vorhandenen Esterasen daraus freie p-Aminobenzoesäure abspalten; 1 Mol Novocain (Diäthylamino-äthylester der p-Aminobenzoesäure) soll wirkungsmäßig genau derjenigen von 1 Mol p-Aminobenzoesäure entsprechen¹⁹⁾. Diese experimentellen Feststellungen haben für die Praxis wahrscheinlich nur eine untergeordnete Bedeutung, denn nach Novocain-Injektionen läßt sich eine sulfonamidhemmende Wirkung im Blut objektiv zwar nachweisen, sie klingt aber sehr rasch ab²⁰⁾.

Die lokalanästhetischen Eigenschaften der Novokaingruppe gehen nicht verloren, wenn man darin den Benzolkern durch andere aromatische Ringe wie Naphthalin, Thiophen und Furan ersetzt²¹⁾. Dagegen wirken diese Verbindungen nicht antibakteriostatisch gegen Sulfanilamid²²⁾. Es ist noch nicht entschieden, ob dies auf geringer Verseifungsgeschwindigkeit der untersuchten Ester beruht, oder ob die bei der Hydrolyse freigesetzte 4-Amino-naphtoesäure-(1), 5-Amino-thiophencarbonsäure

17) Als Antibiotika bezeichnet man aus Mikroorganismen gewonnene Bakterienhemmstoffe.

18) R. Kuhn, E. F. Möller, C. Wendt u. H. Beinert, (Ber. Dtsch. Chem. Ges. 75, 711 (1942).

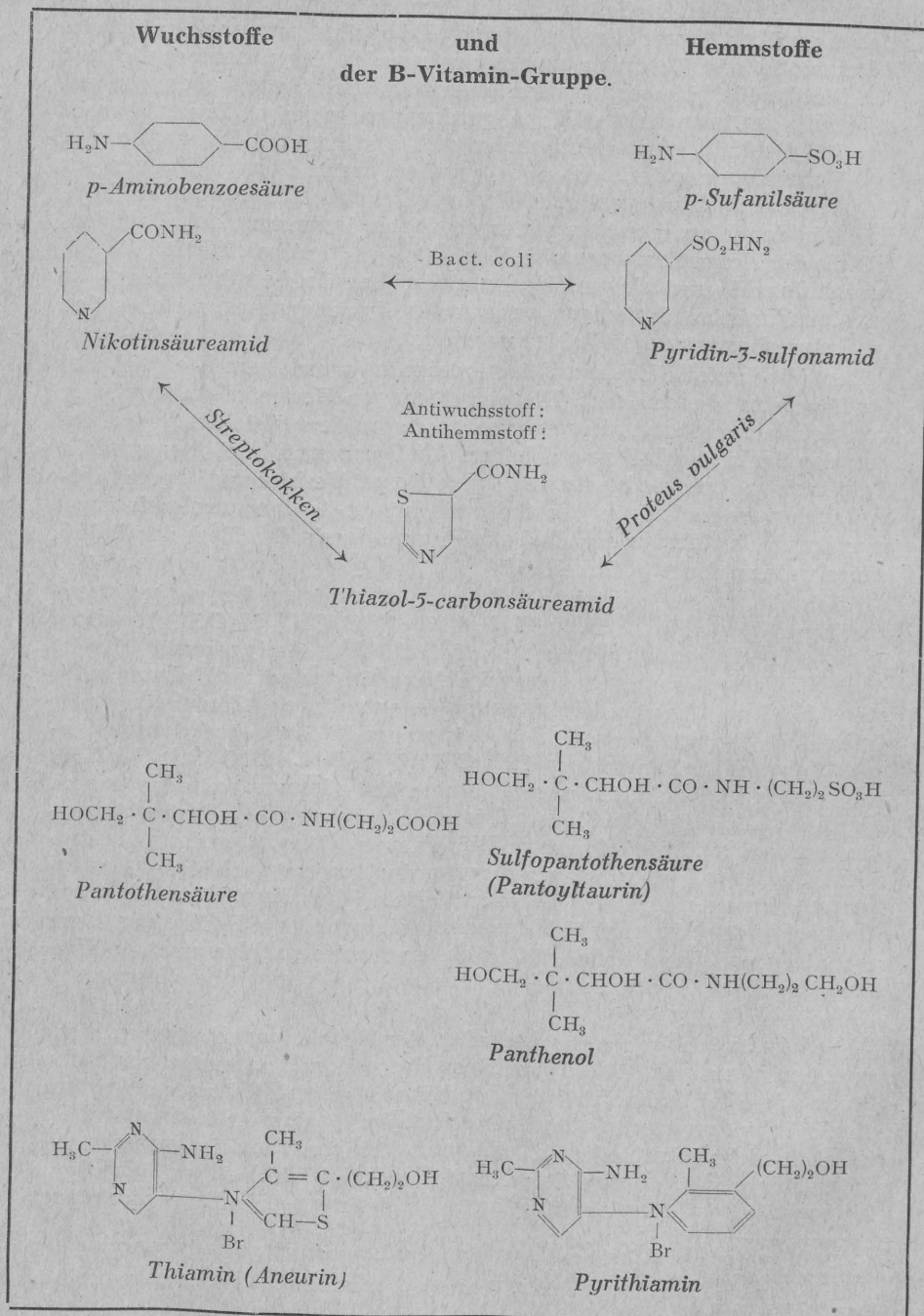
19) B. S. Walker u. M. A. Derow, Am. Journ. Med. Sciences 210, 585 (1945).

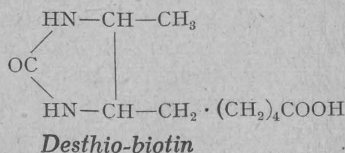
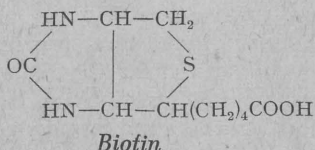
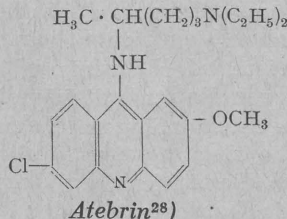
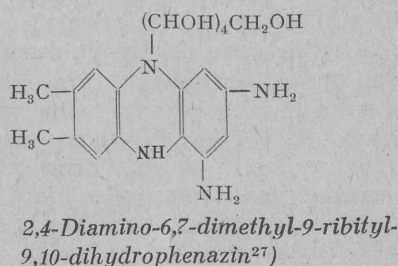
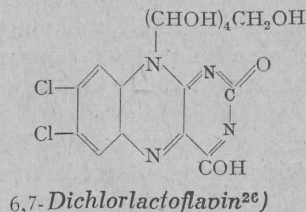
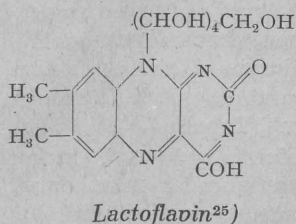
20) H. Stöcker, Klin. Wschr. 22, 230 (1943).

21) O. Damm, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 76, 419 (1943).

22) O. Damm u. E. F. Möller, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 80, 21 (1946).

Tabelle 1.





Der Hemmungsmechanismus beruht in allen Fällen auf einer Verdrängung des Wachstoffs durch den Hemmstoff von den Erregerzellen, fußend auf der nahen chemischen Verwandtschaft beider Substanzen.

25) Lactoflavin ist als Wachstoffsstoff unentbehrlich für die Milchsäurebildner *Lactobacillus helveticus*, *Lb. casei*, *Lb. arabinosus*, *Streptobact. plantarum*, *Streptococcus faecalis* sowie einige Stämme von *Streptococcus hämolyticus* der B-Gruppe (G. Ivanovics und Z. Eöhlös, Zbl. f. Bakt. 150, 385 (1943)).

26) Lactoflavin-Antagonist bei *Streptobact. plantarum*; R. Kuhn, E. F. Möller u. F. Weygand, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 76, 1044 (1943).

27) D. W. Wolley, J. Biol. Chem. 154, 31 (1944). Antagonismus bei *L. casei*.

28) Lactoflavin-Antagonist bei *Lactobac. casei*; M. Silvermann u. E. A. Evans, J. biol. Chem. 150, 265 (1945). 6-Nitroflavine mit basischer Seitenkette wirken nicht Lactoflavin-antagonistisch; siehe Th. Wagner-Jauregg u. H. Hippchen, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 80, 263 (1947).

und 5-Amino-furancarbonsäure-(2) sehr viel geringere Affinität zu den Haftstellen des Wuchsstoffes besitzen als die Sulfanilsäure. Auch mit einer raschen oxydativen Umwandlung der heterocyclischen Säuren muß gerechnet werden.

Andere chemisch mit Novokain verwandte lokale Betäubungsmittel rufen nicht nur keinen hemmenden Effekt auf Sulfonamide aus, sondern erhöhen sogar deren bakteriostatische Wirkung¹⁹⁾.

Weitere Antagonistenpaare aus der Gruppe der wasserlöslichen B-Vitamine sind Nikotinsäure²³⁾ (Pyridin-3-carbonsäure) und β -Pyridinsulfonsäure (Pyridin-3-sulfosäure) bzw. deren Amide, Pantothen-säure und Sulfopantothen-säure (Pantoyltaurin) bzw. Panthenol²⁴⁾, Thiamin (Aneurin; Vitamin B₁) und Pyrithiamin, Lactoflavin (Vitamin B₂) und Dichlorlactoflavin, Atebrin und a., sowie Biotin und Desthiobiotin (Methylimidazolincaprinsäure) (Tabelle 1).

Das Protoplasma besitzt in gewissen Fällen nicht das Vermögen zur Unterscheidung chemisch nahe verwandter Stoffe und nimmt daher auch solche auf, die für seine Lebensfunktionen nutzlos sind und ihm zum Verderben werden. Vorbedingung ist dafür allerdings ein großer Überschuß des Hemmstoffes, da die Affinität zum zelleigenen Wuchsstoff eine sehr viel höhere ist als zu dessen zellfremden Antagonisten. Auf dem Antagonismus p-Aminobenzoessäure: Sulfanilsäure beruht die gesamte moderne Sulfonamid-Therapie. Aus dem Nikotinsäure: Pyridinsulfosäure- und dem Pantothen-säure: Sulfopantothen-säure-Antagonismus haben sich bisher keine praktischen Konsequenzen ergeben. McIlwain und Hawking^{24a)} haben jedoch gezeigt, daß bei der Infektion von Ratten mit hämolytischen Streptokokken Sulfopanthothen-säure einen mäßigen chemotherapeutischen Effekt ausübt. Bei Mäusen, die einen höheren Blutspiegel an Pantothen-säure haben, ist es unwirksam. Beim Menschen liegen die Verhältnisse insofern günstiger, als hier die Konzentration der Pantothen-säure im Blut noch geringer als bei Ratten ist.

Es gibt Substanzen, die in ihrer Wirkung zwischen Wuchs- und Hemmstoff stehen. Z. B. das Thiazol-5-carbonsäureamid, das einerseits die Hemmung des Wachstums von *Proteus vulgaris* durch Pyridin-3-sulfonamid antagonistisch beeinflusst (Antihemmstoff-Funktion), andererseits bei Staphylokokken das durch Nikotinsäureamid geförderte Wachstum schwach hemmt (Antiwuchsstoff-Funktion); irgendwelche wachstumsfördernden Wirkungen vermag Thiazol-5-carbonsäureamid selbst nicht zu entfalten (Tab. 1).

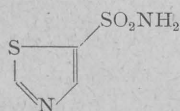
Strukturchemisch leitet sich der Thiazolring vom Pyridin durch Ersatz der $-\text{CH} = \text{CH}-$ Gruppierung gegen zweiwertigen Schwefel ab. Derartige „Isostere“ („Isologe“) weisen in vielen Fällen nicht nur

23) Nikotinsäure bzw. ihr Amid ist ein unentbehrlicher Wuchsstoff für Diphtheriebazillen, Dysenteriebazillen, *Bacillus Proteus*, *Staphylococcus aureus*, Milchsäurebakterien usw. Auch die 1, 2, 5, 6-Tetrahydro-nicotinsäure-(3) (Guvacin) und die Hexahydro-nicotinsäure besitzen Wachstumswirkung, was zur Annahme berechtigt, daß diese in den Bakterien durch Dehydrierung in die zum Aufbau der Cozymase notwendige Nikotinsäure überführt werden (H. v. Euler, P. Karrer u. Mitarb., *Helv. chim. acta* 27, 382 (1944). Hexahydro-p-aminobenzoessäure hebt die bakteriostatische Wirkung der Sulfanilsäure in analoger Weise auf wie p-Aminobenzoessäure, man braucht nur eine etwas größere Menge davon. Auch hier ist demnach eine phytochemische Dehydrierung z. B. durch *Staphylococcus aureus* möglich (H. v. Euler u. P. Karrer, *Helv. chim. acta* 27, 1697 (1944).

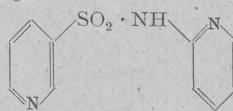
24) Antagonismus bei Hefen, gewissen Milchsäurebakterien, *Leuconost. mesent.* 24a) *Lancet* 244, 449 (1943).

kristallographisch (Mischkristallbildung) und in ihren chemischen Eigenschaften Ähnlichkeiten auf, sondern auch bezüglich des biochemischen und pharmakologischen Verhaltens.

Es muß natürlich nicht jede mehr oder weniger geringfügige chemische Veränderung am Molekül eines Wuchsstoffes zu einem Hemmstoff führen, sondern es können im Gegenteil auf diese Weise künstliche Wuchsstoffe (Pseudovitamine) entstehen; die quantitative Wirkung der natürlichen Wuchsstoffe (Vitamine) wird dabei allerdings nie erreicht. So vermögen Thiazol-5-sulfonamid und 2-(Pyridin-3-sulfonamido)-pyridin bei Staphylokokken Nikotinsäureamid als Wuchsstoff in hohen Konzentrationen zu ersetzen.

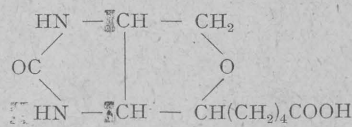


Thiazol-5-sulfonamid



2-(Pyridin-3-sulfonamido)-pyridin

Ein weiteres Beispiel dieser Art ist das O-Heterobiotin²⁹⁾, das die Wuchsstoffwirkung des Biotins bei *Saccharomyces cerevisiae* zu 22%, bei *Lactobac. casei* zu 23% ersetzen kann. Im Desthiobiotin (Methylimidazolidon-capronsäure) (Tabelle 1) sind Wuchsstoff- und Hemmstoff-Funktionen in einem Molekül vereinigt (V. du Vigneaud):



O-Heterobiotin

diese Verbindung wirkt nämlich bei *Lactobac. casei* antagonistisch zu Biotin, ersetzt dieses aber als Wuchsstoff bei *S. cerevisiae* zu 53%.

Auch gegen das die Blutkoagulation fördernde, fettlösliche K-Vitamin hat man jetzt einen antagonistischen Gegenspieler in Form des Dicumarols (3,3'-Methylen-bis-[4-oxy-cumarin]) gefunden. Die Giftwirkung dieser im feuchten Klee sich bildenden Substanz äußert sich bei Säugetieren und beim Menschen in Blutungen und Hypoprothrombinämie, gleicht also klinisch der K-Avitaminose. Das Dicumarol wird als Antagonist des K-Vitamins beim Menschen in kleinen Dosen zur Thrombosebekämpfung verwendet; umgekehrt konnten Erscheinungen der Dicumarolvergiftung durch K-Vitamin günstig beeinflusst werden.

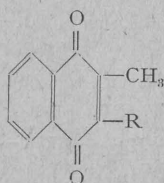
K-Vitamin ist auch für gewisse Bakterien ein unentbehrlicher Wachstumsfaktor (Wolley; McCarter). Ein Antagonismus mit Dicumarol (und dessen Abbauprodukt Salicylsäure) konnte aber in Versuchen mit *Bact. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bact. proteus* und *Pneumococcus* Typ III nicht nachgewiesen werden³⁰⁾! offenbar treten die antagonistischen Beziehungen nur im Tierkörper in Erscheinung. Bei *Bact. anthracis* wurde Wachstums hemmung mit Dicumarol in einer Verdünnung 1:500 000 festgestellt³¹⁾.

29) Duschinsky u. Dolan, „Festschrift f. E. Barell“, S. 164, Basel 1946.

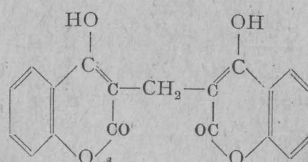
30) W. H. Wagner, Dtsch. Med. Wochenschr. 72, 85 (1947).

31) R. Brodersen u. A. Kjaer, Chem. Abstracts 41, 2121 (1947).

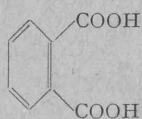
Betrachtet man die Formeln von Substanzen mit Vitamin-K-Wirkung, z. B. 2-Methylnaphtochinon-1,4 und diejenige von Dicumarol, so läßt sich auch hier eine gewisse chemische Ähnlichkeit erkennen. Die konstitutionsmäßige Verknüpfung ist allerdings durch eine Molekülverdoppelung etwas kompliziert, kommt aber in einfacherer Weise zum Ausdruck, wenn man die Abbauprodukte, einerseits o-Phtalsäure andererseits Salicylsäure³²⁾, vergleicht. Beide Verbindungen sind ortho-Benzolderivate mit zwei sauren Substituenten. Man führt heute grundsätzlich die Vitamin K-Funktion auf das Molekül der o-Phtalsäure zurück, obwohl diese selbst nur eine sehr geringe biologische Wirkung entfaltet.



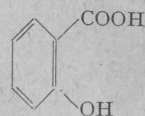
Vitamin K
(Phyllochinon)



Dicumarol =
3,3'-Methylen-bis- [4-oxycumarin]

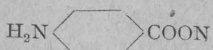


o-Phtalsäure

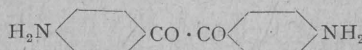


Salicylsäure

Dem eben besprochenen Molekülverdopplungs-Antagonismus wäre das Paar p-Aminobenzoessäure (als Wuchsstoff) und 4,4'-Diamino-benzil (als Hemmstoff) an die Seite zu stellen:



p-Aminobenzoessäure



4,4'-Diaminobenzil

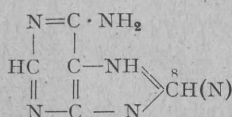
Als Prinzip der chemotherapeutischen Wirkungssteigerung spielt die Molekülvergrößerung bzw. Verdoppelung auch in anderen Fällen eine Rolle. Bekannte Beispiele von antiinfektiösen Heilmitteln deren chemische Formeln zwei symmetrisch aneinandergefügte Molekülhälften erkennen lassen sind die Salvarsane, Germanin, Surfen usw.

Bei Überdosierung von Wuchsstoffen kann es zur gegenteiligen Wirkung, einer Hemmung kommen. Das wurde nachgewiesen für Nikotinsäure mit *Shigella*, für Thiamin und Lactoflavin mit *Rhizobium* und für β -Alanin mit *Saccharomyces*. Auch bei der p-Aminobenzoessäure ist mit diesem Effekt zu rechnen.

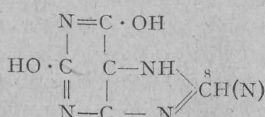
³²⁾ Über den Mechanismus der bakteriostatischen Wirkung der Salicylsäure vgl. W. D. Vogelsang, „Die Pharmazie“, im Druck (1948).

Als anorganische Vitamine kann man die „Spurenelemente“³³⁾ bezeichnen, die für das Gedeihen höherer Lebewesen eine bedeutsame Rolle spielen; mindestens 15 chemische Grundstoffe sind in minimaler Menge zum Aufbau der Pflanzen und tierischen Organismen nötig. Es sind dies die Elemente: Fe, Cu, As, J, Br, F, Si, Mn, Mo, Zn, B, Al, Co, Ni, Sm, denen vielleicht noch die folgenden zuzufügen sein werden: Li, Th, Rb, Ti, Vd, Sc, Au. Aber auch als Wachstumsstoffe von Mikroorganismen haben sich Spurenelemente als unentbehrlich erwiesen. Hier tritt besonders die Abhängigkeit der Wirkung von der Konzentration in Erscheinung. Geringe Mengen von Metallen, z. B. Mg, Fe, Mn, Zn usw., begünstigen häufig die Entwicklung von Bakterien, während ein Überschuß davon meist hemmend wirkt. Geringe Mengen von Zink sind beispielsweise für das Gedeihen des *Penicillium notatum* nötig. Prinzipiell müßte in manchen Fällen eine Wachstums-Hemmung durch Metall-Komplexbildner möglich sein. So könnte man daran denken, die Behandlung der Tuberkulose mit Substanzen zu versuchen, welche Magnesium binden, denn die Entwicklung der Tuberkelbazillen ist von der Anwesenheit von Mg-Salzen abhängig. Magnesium ist allerdings wohl auch für den Säugetierorganismus ein lebenswichtiges Element und der Erfolg einer „Magnesium-Mangel-Therapie“ würde davon abhängen, ob dieses Metall für den menschlichen Organismus oder die Tb-Bakterien von größerer Bedeutung ist.

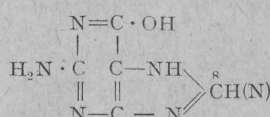
Außer Vitaminen und Spurenelementen sind für einige Bakterien als Aufbaustoffe von Nukleinsäuren, die an Eiweiß gebunden in allen Zellkernen vorkommen, noch gewisse Pyrimidine (Uracil, Thymin) ferner Purine wie Adenin, Xanthin und Guanin nötig. Beim Ersatz von Kohlenstoffatom N° 8 in letzteren Verbindungen durch Stickstoff hat man Triazolpyrimidin-Derivate erhalten, die das Wachstum von *Bac. coli* und *Staph. aureus* hindern; diese Hemmungen lassen sich durch die entsprechenden Purinbasen spezifisch aufheben³⁴⁾.



Adenin



Xanthin



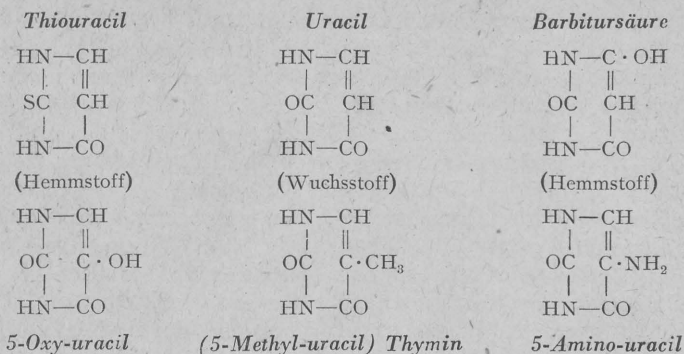
Guanin

Uracil wird in seiner Wachstumsstofffunktion bei *Bac. coli* und *Lactobac. casei* durch Thiouracil, bei *Staph. aureus* durch Barbitursäure antagonistisch beeinflusst³⁵⁾. 5-Oxy- und 5-Aminouracil hemmen die Thymin-Wirkung bei Enterokokken.

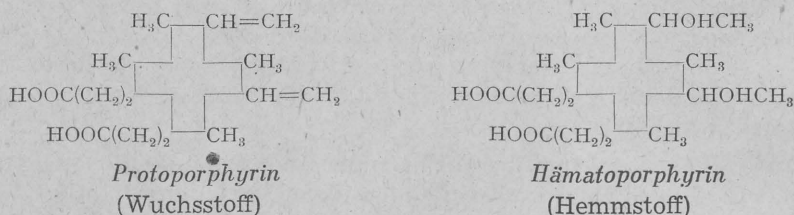
33) Ausführliche Darstellung: Scheurer, Biochemie der Spurenelemente, 2. Auflage, 1944. Verlag Paul Parey, Berlin.

34) R. O. Roblin u. a. J. Am. Chem. Soc. 67, 290 (1945).

35) Woods, Nature (Lond.) 148, 758 (1941); Roepke u. Jones sowie Strandskov u. Wyos (1945).



Hämophilus influenzae und einige parasitische Protozoen benötigen für ihr Gedeihen die Zufuhr von Hämatin bzw. der eisenfreien Stammsubstanz Protoporphyrin³⁶). Porphyrine, die keine Vinylgruppen enthalten, wie Hämato porphyrin, Mesoporphyrin und Koproporphyrin hemmen diese Wuchsstoffwirkung³⁷).



Bestimmte Aminosäuren sind nicht nur für höhere Lebewesen, sondern auch als Nahrungsstoffe von Mikroorganismen unentbehrlich. In diesem Falle treten ebenfalls chemisch ähnlich gebaute Verbindungen als Hemmstoff-Antagonisten auf, wie die Zusammenstellung der Tabelle 2 zeigt.

Aus obiger Zusammenstellung ist ersichtlich, daß der biochemische Antagonismus bei den Aminosäuren auf Homologie (Mehr- bzw. Mindergehalt von CH₂ oder COOH-Gruppen), Ersatz von Carboxyl durch den Sulfosäurerest beruht, aber auch durch stereochemische Einflüsse (optische Antipoden) bedingt sein kann. Letzterer Faktor ist wahrscheinlich für das Verständnis der Wirkungsweise einiger Antibiotika wie Gramicidin, Tyrocin, Streptomycin von Bedeutung, welche optische Antipoden natürlicher Aminosäuren bzw. Aminosucker enthalten nämlich d-Leucin und d-Valin (Gramicidin), d-Phenylalanin (Tyrocin und Gramicidin S) sowie l-N-Methylglukosamin (Streptomycin). Auch im Penicillin ist ein d-Aminosäure-Baustein (d-Dimethylcystein) vorhanden.




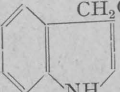
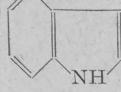
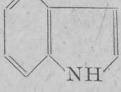
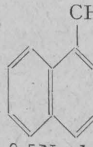

Vor kurzer Zeit ist ein interessantes Antagonistenpaar aus der Reihe der Tripeptide bekanntgeworden, nämlich Seryl-glycyl-asparaginsäure bzw. Glycyl-seryl-asparaginsäure und Seryl-glycyl-glutaminsäure⁴³). Letztere besitzt ähnliche,

36) A. u. M. L w o f f, Ann. inst. Pasteur 59, 129 (1937).

37) S. G r a n i c k u. H. G i l d e r, Science 101, 540 (1945).

43) D. W. W o o l l e y, J. biol. Chem. 166, 783 (1946).

Tabelle 2.
Aminosäuren — Antagonismen.

Aminosäure:	Antagonist:	Mikroorganismen	Beobachter:
$\text{CH}_3\text{CHNH}_2\text{COOH}$ <i>α-Alanin</i>	$\text{CH}_2\text{NH}_2\text{COOH}$ <i>Glycin</i>	<i>Streptococcus faecalis</i> R.	Snell u. Gufrard
$\text{CH}_2\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ <i>β-Alanin</i>	$\text{CH}_3\text{CHNH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ <i>β-Aminobuttersäure</i>	Hefe	Nielsen u. Johanson
$\text{HOOC} \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{CONH}_2$ <i>Asparagin</i>	$\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{COOH}$ <i>β-Alanin</i>	Hefe	Nielsen u. Hartelius
$\text{HOOC} \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ <i>Asparaginsäure</i>	$\text{HOOC} \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{COOH}$ <i>meto-Diaminobernsteinsäure</i> $\text{HOOC} \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH}$ <i>Oxy-asparaginsäure</i>	<i>Bac. coli</i> , <i>Leuconostoc mesenteroides</i>	W. Shive und J. Macow
$\text{HOOC} \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COONH}_2$ <i>Glutamin</i>	$\text{HOOC} \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ <i>Asparaginsäure</i>	<i>Lactobac. casei</i>	Pollack u. Lindner; Feeney u. Strong ³⁸⁾
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CHNH}_2\text{COOH}$ <i>Isoleucin</i>	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2\text{CHNH}_2\text{COOH}$ <i>Leucin</i>	<i>Pasteurella pestis</i>	Dondoroff
$\text{CH}_3\text{SCH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{CHNH}_2 \cdot \text{COOH}$ <i>Methionin</i> ³⁹⁾	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2 \cdot \text{CHNH}_2\text{COOH}$ <i>Norvalin</i>	<i>Bac. coli</i>	Harris u. Kohn
	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{COOH}$ <i>Norleucin</i>		
natürl. α-Aminosäuren <i>Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Asparaginsäure</i> natürl. <i>l-Leucin</i> und andere	synthet. analoge Sulfosäuren ($\text{R} \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{SO}_3\text{H}$) z. B. <i>Cysteinsäure</i> unnatürl. <i>d-Leucin</i> ⁴⁰⁾ u. a.	<i>Lactobac. arabinosus</i>	Fox, Flinger Ballenbach
 $\text{CH}_2\text{CHNH}_2\text{COOH}$ <i>Phenylalanin</i>	 $\text{CHOH} \cdot \text{CHNH}_2\text{COOH}$ <i>β-Oxy-phenylalanin</i>	<i>Bac. coli</i> <i>Bac. coli</i> , <i>Lactobac. arabinosus</i> , <i>Streptoc. faecalis</i> R	Ravel u. Shive E. Beerstecher jr. u. W. Shive
	 $\text{CH}_2\text{CH} \cdot \text{NH}_2\text{COOH}$ <i>Thienyl-alanin</i>	<i>Bac. coli</i> Hefe	" du Vigneaud
 $\text{CH}_2\text{CHNH}_2 \cdot \text{COOH}$ <i>Tryptophan</i>	 $\text{CH}=\text{CH} \cdot \text{COOH}$ <i>β-[Indolyl-(3)]-acrylsäure</i>	 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ <i>β-[Indolyl-(3)]-essigsäure</i>	A) B)
	 $\text{CH}=\text{CH} \cdot \text{COOH}$ <i>β-[Naphtyl-(1)]-acrylsäure</i>	 $\text{CH}=\text{CH} \cdot \text{COOH}$ <i>α-Styrylessigsäure</i>	

38) Chem. Zbl. 1943 I, 636, 1579.

39) Im Rattenversuch hebt Methionin die Giftwirkung des Aethionins $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{SCH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{COOH}$ auf. In vitro ist auch α-Amino-γ-methoxyl-buttersäure ein Methionin-Antagonist (Roblin, Lamplen u. A.).

39a) Cysteinsäure hemmt die Decarboxylierung der Asparaginsäure zum β-Alanin (Baustein d. Pantothensäure).

A) Antagonismus bei *Bac. coli* (Fildes). Auch 5-Methyl-tryptophan hemmt die Vermehrung von *Bac. coli*; die Sauerstoffaufnahme und der Respirationsquotient werden dabei im synthetischen Medium nicht beeinflusst. [Seymour u. a. J. Exp. Med. 84, 525 (1946)].

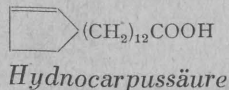
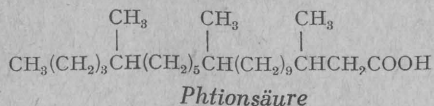
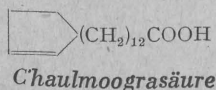
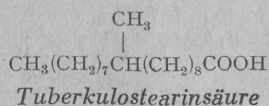
B) hemmt Wachstum von Ratten; dieser Effekt ist durch Tryptophan oder Nikotinsäure aufhebbar (Kodicek u. A. Lancet 491 (1946)). Bezüglich der Bedeutung dieses Befundes für die Ätiologie der Pellagra vgl. D. W. Woolley, Annual Review of Biochemistry XVI, 363 (1947).

40) molekulares Verhältnis d:l = 200:1.

wenn auch etwas schwächere Wirkung bei *Lactobac. casei* wie der natürliche Wachstoffsstoff Strepogenin. Die beiden ersteren Polypeptide haben die Wirkung von Lycomarasmnin, des von Plattner isolierten Welkstoffes der Tomaten. In beiden Arten von Test (Wirkung und Bakterienvermehrung) tritt der Antagonismus der erwähnten Polypeptide in Erscheinung.

Da der Bedarf an Aminosäuren mengenmäßig sowohl bei Makro- als auch bei Mikroorganismen um einige Zehner-Potenzen höher ist als der an Vitaminen (Wachsstoffen) (vergl. S. 459), sind zur Hemmung durch die entsprechenden Antagonisten schon recht beträchtliche Konzentrationen nötig.

Noch ungünstiger liegen die Verhältnisse, wenn man eigentlichen Aufbaustoffen von Bakterienzellen nach dem Antagonistenprinzip zu Leibe rücken will. Ein derartiger Verdrängungsmechanismus liegt wahrscheinlich der Beeinflußbarkeit säurefester Bazillen (Erreger der Lepra und Tuberkulose) durch die Chaulmoogra- und Hydnocarpussäure zugrunde. Diese setzen sich vermutlich an die Stelle der von R. J. Anderson nachgewiesenen verzweigten Fettsäuren der Säurefesten, z. B. der Tuberculostearinsäure (10-Methylstearinsäure) sowie der Phthionsäure $C_{26}H_{52}O_2$ und ihrer Homologen mit 24 bis 27 C-Atomen (Tuberkelsäure)₄₄), schädigen die Keime dadurch und machen sie dem Angriff natürlicher Abwehreintrichtungen zugänglich. Die Interferenz natürlicher, normaler Fettsäuren mit den Chaulmoografettsäuren in vitro (H. Schloßberger und G. Hempel) spricht für den angenommenen Mechanismus. Aber es ist zu seiner Verwirklichung ein starker Überschuß und eine große Menge der baktericiden Fettsäuren nötig; man müßte zur Erzielung nachhaltiger Erfolge den Patienten Chaulmoograsäure gewissermaßen als Bestandteil des Nahrungsfettes verabreichen können. Dazu ist sie aber zu toxisch, wie z. B. Vergiftungsfälle zeigten, die 1910 in Hamburg nach dem Genuß einer Margarine auftraten, zu deren Herstellung hydnocarpus- und chaulmoograsäurehaltiges Öl mitverwendet worden war. Aus diesem Grunde ist die Chaulmoograthherapie der Lepra nicht sehr befriedigend; bei der Tuberkulose ist diese Behandlungsweise über den Tierversuch bisher nicht hinausgekommen.



Der Erfolg einer auf dem Antagonisten-Prinzip aufgebauten Chemotherapie würde aber nicht nur davon abhängen, ob die zur erfolgreichen

41) Brit. J. exper. Path. 22, 293 (1941).

42) Helv. chim. acta 15, 694 (1942).

41) Brit. J. exper. Path. 22, 293 (1941).
42) Helv. chim. acta 15, 694 (1942).
44) Th. Wagner-Jauregg, Zs. physiol. Ch. 247, 135 (1937). L. G. Ginger u.
R. J. Adams, J. Biol. Chem. 156, 443 (1944).

Behandlung nötigen Mengen des Heilstoffes für den Patienten verträglich sind, sondern auch davon, ob die in ihrer Funktion als Parasiten-Bestandteil ausgeschaltete Substanz als Bau- und Betriebsstoff für den Wirtsorganismus vorübergehend teilweise entbehrlich ist. Bei längerer Behandlungsdauer wird das im allgemeinen nicht möglich sein.

Ein höhermolekularer Wuchsstoff-Antagonist ist uns in Gestalt des Avidins (Avidalbumins) bekannt geworden. Dieses aus Eiereiweiß gewonnene Protein bindet und inaktiviert im molekularen Verhältnis 1:1 Biotin in dessen Funktion als Wuchsstoff wie als H-Vitamin (antiseborrhoisches Vitamin)₄₅).

Daraus ergibt sich weiterhin die Fragestellung, ob nicht in einigen Fällen Chemotherapeutica im Organismus an Eiweiß geknüpft zur Wirkung gelangen. Beim Germanin liegen Andeutungen in dieser Richtung hin vor. Nach Versuchen von Mayer, Zeiß, Giemsa und Halberkann ist nämlich im Gemisch von Serum mit Germanin dessen ursprüngliche Dialysierbarkeit aufgehoben. Für die Bindung an die Serumproteine sind wohl in erster Linie die stark sauren Sulfosäuregruppen des Germanins verantwortlich zu machen⁴⁶). Auf die Entstehung hochmolekularer Komplexe ist vermutlich auch seine in der Chemotherapie einzig dastehende, prophylaktische Wirkung zurückzuführen. Denn in dieser gebundenen Form ist das Arzneimittel wahrscheinlich eine Zeit lang gegen Abbau und Ausscheidung geschützt. Durch die Bindung des Germanins an hochmolekulares Eiweiß entsteht aus diesem vermutlich auch ein chemospezifisches Antigen, welches die Bildung entsprechender Antikörper auslöst und vielleicht weiterhin eine unspezifische Reizwirkung auf die Abwehrkräfte zur Folge hat. (Oesterlin.)

Könnte man dem Organismus nicht einen Teil der Arbeit, die er vielleicht zur Synthese der eigentlichen Aktivformen von Arzneimitteln aufwenden muß, abnehmen? Es wäre denkbar, daß sich die Wirksamkeit mancher Heilmittel bei Vergrößerung ihres Moleküls durch Bindung an bestimmte Substanzen steigern ließe. Die Kupplung an Eiweiß-Stoffe erscheint wohl aus dem Grunde überflüssig und unzweckmäßig, weil es doch kaum gelingen würde mit dem lebenden Körper auf diesem Gebiete in vitro in Konkurrenz zu treten, es sei denn, daß einmal krankhafte Störungen dieser Funktion entdeckt würden. Übrigens besitzen wir ja bereits therapeutisch wirksame und gut anwendbare hochmolekulare Gegenspieler von Infektionserregern und deren Inhaltsstoffen in Gestalt von Antikörpern. In der antagonistischen Reaktion von Antigenen (Stoffen deren Injektion die Bildung spezifischer Antikörper auslöst) und ihren Antikörpern können wir den unmittelbaren Berührungspunkt der Chemo- und Serumtherapie erblicken, die hinsichtlich ihres Wirkungsmechanismus einander

45) R. E. Erkin, E. E. Snell u. R. J. Williams, J. biol. Chem. 140, 535 (1941); Chem. Zbl. 1942, I, 2407.

D. W. Woolley u. L. G. Longworth, J. biol. Chem. 142, 285 (1942); Chem. Zbl. 1942, II, 2908.

46) Auch Laktoflavinphosphorsäure-Albumin-Gemische sind undialysabel. Die Vereinigung der niedrigmolekularen Komponente mit dem Eiweiß ist eine lose; durch Ammonsulfat-Fällung lassen sich die beiden Bestandteile des Komplexes trennen. Th. Wagner-Jauregg, Biochem. Zs. 299, 74 (1938).

nahe stehen. Die Chemotherapie stellt im wesentlichen eine Nachahmung der natürlichen Heilungsvorgänge dar; wir versuchen auf synthetischem Wege Substanzen zu gewinnen, welche, ebenso wie die bei der natürlichen Heilung infektiöser Erkrankungen entstehenden Immunstoffe, eine Schädigung der Krankheitserreger herbeiführen. Bei der Antigen-Antikörperreaktion beruht die Entgiftung allerdings auf spezifischer Bindung, beim Wuchsstoff-Hemmstoffantagonismus vor allem auf Verdrängung.

Das Antagonistenprinzip als Grundlage des chemotherapeutischen Wirkungsmechanismus wurde hier so ausführlich erläutert, weil es in den letzten Jahren anlässlich der Erklärung der Sulfonamid-Wirkung besonders eingehende Bearbeitung fand. Die Wirkungsmechanismen der übrigen Chemotherapeutica sollen im speziellen Teil bei den einzelnen Verbindungen abgehandelt werden. Zusammenfassend sei hier schon gesagt, daß der bakteriostatische Effekt in der Mehrzahl der Fälle prinzipiell auf den gleichen Vorgang zurückzuführen ist: Hemmung bestimmter für Wachstum oder Leben wichtiger Funktionen des Stoffwechsels von Mikroorganismen. Unter den Funktionen, die vom Pharmakon betroffen werden können, unterscheidet Fildes⁴⁷⁾ zwei Sorten, nämlich den „wesentlichen Stoffwechselfaktor“ („essential metabolite“) und den „Wachstumsfaktor“. Als „wesentlicher Stoffwechselfaktor“ wird eine Substanz oder chemische Gruppe definiert, welche in der Kette der Synthesen, die für das Bakterienwachstum nötig sind, eine wichtige Rolle spielt, z. B. ein bestimmtes Enzymsystem. Ein „Wachstumsfaktor“ (Wuchsstoff) ist dagegen ein unentbehrlicher Stoffwechselfaktor, den die Zelle nicht selbst synthetisieren kann und der mit den Nährstoffen zugeführt werden muß. Ob ein Stoff für ein bestimmtes System als „Wesentlicher Faktor“ oder als „Wachstumsfaktor“ zu bezeichnen ist, hängt von der synthetischen Leistungsfähigkeit der betreffenden Zellart ab. Für das *Bacterium typhosum* sind z. B. gewisse Aminosäuren „Wachstumsfaktoren“, weil diese Keimart sie nicht synthetisieren kann; für *Bact. coli* bilden dagegen die gleichen Aminosäuren „wesentliche Stoffwechselfaktoren“, weil sie von diesem Bakterium selbst aufgebaut werden. Nikotinsäure ist für *Proteus vulgaris* ein Wuchsstoff, für *B. coli* ein wesentlicher Stoffwechselfaktor; die daraus gebildete Cozymase gehört für beide Keimarten zur letzteren Kategorie. Die Verhältnisse entsprechen vollkommen denjenigen von Hormonen und Vitaminen bei den höheren Tieren. Das bekannteste Beispiel ist die Ascorbinsäure, die für Mensch, Affen und Meerschweinchen ein unentbehrlicher Ergänzungsstoff (Vitamin) und als solcher auch ein „Wachstumsfaktor“ ist, während Kaninchen, Ratte und Maus diese Substanz als „wesentlichen Stoffwechselfaktor“ zwar auch brauchen, aber aus anderen Nahrungsbestandteilen selbst aufbauen (Hormon). Man könnte daher auch die „wesentlichen Stoffwechselfaktoren“ der Spaltpilze als „Bakterienhormone“, ihre Wuchsstoffe als „Bakterienvitamine“ bezeichnen. Manche Substanzen sind für bestimmte Keime „Bakterienvitamine“ und müssen als

47) Lancet 1940, 1, 955.

unentbehrliche Wuchsstoffe ihrer Nährlösung zugesetzt werden, für andere besitzen sie die Bedeutung von „Bakterienhormonen“, d. h. sie sind zwar für den Stoffwechsel ebenfalls unerlässlich, werden aber von den betreffenden Zellen selbst synthetisiert. Die Pantothersäure ist ein Beispiel dafür, daß sogar Funktionsunterschiede von Rasse zu Rasse innerhalb derselben Keimart bestehen, ja es kann im Verlauf der Weiterkultivierung die PV (Pantothersäure-Vitamin)-Form eines Stammes in eine PH (Pantothersäure-Hormon)-Form umschlagen. In vielen Fällen wird bei Kultivierungsversuchen, besonders auf synthetischen Nährböden, sobald sich Schwierigkeiten im Vermehrungsvermögen einstellen, mit dem Verlust der Synthesefähigkeit von Bakterienhormonen zu rechnen sein; durch Zusatz der entsprechenden Substanz als „Wuchsstoff“ wird dabei häufig Abhilfe möglich sein.

Eine antibakterielle Substanz kann die Entwicklung von Keimen durch Wechselwirkung mit einem unentbehrlichen Zellbestandteil im wesentlichen auf 3 Arten hemmen:

- 1a. durch Oxydation einer Substanz, die in reduzierter Form wirkt, z. B. durch Methylenblau, Nitroverbindungen, Ferricyanid, Wasserstoffsuperoxyd usw.;
- b. durch Reduktion seiner Substanz, die in oxydierter Form wirksam ist, z. B. durch Cystein und andere Thiole;
2. durch chemischen Umsatz infolge Salzbildung, Addition usw., z. B. Inaktivierungen mittels HgCl_2 , Phenolen, basischen Farbstoffen;
3. durch Konkurrenzhemmung (Antagonismus bzw. Interferenz) eines wesentlichen Stoffwechselfaktors (z. B. mittels p-Aminobenzoessäure u. a.).

Die neueren Erkenntnisse über den Wirkungsmechanismus der Chemotherapeutica haben der Heilmittelsynthese in den letzten Jahren einen mächtigen Auftrieb verliehen. Besonders fruchtbar waren dabei die Anschauungen über den Wuchsstoff-Hemmstoff-Antagonismus, die dem Chemiker Anhaltspunkte für ein rationelleres Suchen nach wirksamen Verbindungen liefern; sie befreien ihn auf einigen Gebieten vom blinden Tappen im Dunkeln und machten ein zielbewußtes Arbeiten möglich. Wir stehen hier erst am Anfang einer Entwicklung, sollten uns dadurch aber das Gesichtsfeld nicht zu sehr einengen lassen und den Blick für Möglichkeiten ganz anderer Art offenhalten. In diesem Zusammenhang sei nur darauf hingewiesen, daß die Sulfonamide außer als Wuchsstoff-Antagonisten wahrscheinlich auch noch auf andere Weise wirken können, z. B. in eine direkte Wechselbeziehung zu den Giftstoffen der Bakterien treten.

Nachtrag bei der Korrektur: In letzter Zeit wurden Fluor-Substitutionsprodukte von Metaboliten als deren Antagonisten erkannt. Der Essigsäure-Stoffwechsel wird durch Fluoracetat gehemmt (E. S. Guzman, Barron u. A.) 3-Fluor-4-amino-benzoesäure hebt die Wirkung der p-Aminobenzoessäure auf (während das 2-Fluor-Isomere deren Wuchsstoff-Funktion ersetzen kann.) Auch bei

α -Aminosäuren kann es durch Fluor-Abkömmlinge zu einer Konkurrenzhemmung kommen. Bei *Neurospora crassa* wurde Antagonismus zwischen Phenylalanin und 3-Fluor-phenylalanin sowie Tyrosin und 3-Fluor-tyrosin beobachtet. [H. K. Mitschell und C. Niemann, J. Am. Chem. Soc. **69**, 1232 (1947)].

Literatur:

M. Oesterlin „Chemotherapie“; Verlag Vieweg u. Sohn, Braunschweig 1939.
Th. Wagner-Jauregg „Die neueren biochemischen Erkenntnisse und Probleme der Chemotherapie“; Naturwiss. **31**, 335 (1943).

H. Staub „Über den Mechanismus d. Chemotherapeutika“; Schweizer. Medizin. Wochenschr. 1943, 552.

R. O. Roblin „Metabolite Antagonists“, Chem. Reviews **38**, 255 (1946).

Nachtrag bei der Korrektur.

Zu S. 434: Nach den Untersuchungen von D. W. Woolley¹⁾ ist der polypeptidähnliche Wuchsstoff Strepogenin ein integrierender Bestandteil einiger Proteine z. B. Trypsinogen, Kasein und Insulin. Bei letzterem sitzt Strepogenin am Ende der Peptidkette. Für die Strepogenin-Wirksamkeit ist eine freie NH_2 -Gruppe wesentlich. Diese gehört einem Glyzinrest an.

¹⁾ J. Biol. Chem. **171**, 443 (1947).

III. Eigenschaften der Mikroorganismen und Chemotherapie.

Wer seinen Feind überwinden will, muß vor allem dessen Stärken und Schwächen genau kennen; je besser wir über die Krankheitserreger unterrichtet sind, um so mehr Angriffspunkte werden wir an ihnen entdecken.

a) Morphologischer Bau⁴⁸⁾; Färbbarkeit.

Würmer sind die größten Parasiten, die als Erreger von Infektionskrankheiten angesehen werden können. An der Grenze der makroskopischen Sichtbarkeit stehen die Pilze. Unter den mikroskopischen Einzellern, die als Krankheitserreger auftreten, stehen ihrer Größe nach die Protozoen an erster Stelle. Die Dimensionen der kleineren pathogenen Mikroorganismen bewegen sich etwa innerhalb folgender Grenzen:

Größte Bakterien, z. B. Milzbrandbazillus
3—8 μ lang; 1—2 μ breit (= 0,001—0,002 mm),

Kleinste Bakterien, z. B. Influenzabazillus
0,5—1 μ lang; 0,2—0,5 μ breit,

Virusarten, Durchmesser 10—300 m μ (0,01—0,3 μ).

Von den Protozoen und den Bakterien vollzieht sich über die Virusarten der Übergang von tierischen und pflanzlichen Lebewesen über die vermehrungsfähigen Riesenmoleküle zu den unbelebten Eiweißstoffen. Den Vergleich der Dimensionen gestattet Tabelle 3.

Die Sonderstellung dieser Infektionsstoffe hat zu der Annahme Veranlassung gegeben, daß Faktoren, welche die Virusvermehrung hemmen, vermutlich den Mitosegiften (Giften der Zellteilung) nahestehen und weniger unter den bekannten bakteriziden oder bakterio-statischen Substanzen zu suchen sein dürften⁵¹⁾. Demgegenüber ist aber zu betonen, daß heute bei einigen, durch die größeren Virusarten hervorgerufenen Erkrankungen bestimmte Sulfonamide mit Erfolg anwendbar sind (z. B. gegen Trachom = ägyptische Augenkrankheit, Psittacose = Papageienkrankheit, Lymphogranuloma inguinale = 4. Geschlechtskrankheit)⁵⁴⁾, abgesehen von der bereits länger bekannten Wirkung des Neosalvar-

48) Zu den neueren Anschauungen über Feinbau von Protoplasma und Zellkern siehe: Frey-Wyssling „Submikroskopische Morphologie des Protoplasmas und seiner Derivate“, Protoplasmanomographien 15 (1938) und W. J. Schmidt „Die Doppelbrechung des Plasmas usw.“ Erg. Physiol. 44, 27 (1941), besonders Schema Abb. 31, S. 85.

51) H. Lettré, Naturwiss. 33, 79 (1946).

54) Vgl. dazu F. Bär, Pharmazie 2, 49 (1947).

Tabelle 3.

Übersicht der Größenverhältnisse von Eiweißkörpern, Virusarten, Bakterien und Blutzellen⁴⁹⁾; Wirkung der Sulfonamide.

Teilchen	Molekulargewicht $\times 10^{-6}$	wahrscheinl. Durchmesser oder Länge \times Breite in m/μ	Wirkung der Sulfonamide
Eieralbumin	0,040	$1,8 \times 0,6$	
Hämoglobin (Pferd)	0,069	$2,8 \times 0,6$	
Maul- und Klauenseuche-Virus	0,4	etwa 10	keine
Poliomyelitis-Virus	0,7	etwa 12	
Hämozyanin (Helix)	0,6	22—24	"
Gelbfieber-Virus	4,3	etwa 25	"
Enzephalitis		etwa 25	"
Tabakmosaikvirus ⁵⁰⁾	23	$280(190) \times 12,3$	"
Influenzavirus	700	80—120	"
Rabies-Virus (Wut)	800	100—150	"
Herpesvirus (Herpes simplex corneae)	1400	100—150	"
Lymphogranuloma inguinale-Virus		100—150 (500—690)	positiv
Vaccine-Virus (Pocken)	2 300	150—175	unsicher
Psittacose-Virus (Papageienkrankheit)	8 500	200—300	unsicher
Rickettsien (Fleckfieber)	11 100	300	gering
Trachom-Virus (Conjunctivitis trachomatosa)		200—300 (?)	positiv
Rickettsia ruminantium (Herzwasser)		200—500	positiv
Bacillus prodigiosus	173 000	750	
Staphylokokken	173 000 000	800—1000	positiv
menschliche Erythrozyten		7 500	

sans gegen die ebenfalls durch ein Virus hervorgerufene Brustseuche des Pferdes⁵²⁾.

Die Virusforschung hat besonderen Nutzen aus der Entwicklung der Elektronenmikroskopie⁵³⁾ in den letzten 15 Jahren gezogen. Diese Methode ermöglicht die Erkennung des morphologischen Feinbaues der Kleinstlebewesen mit einem Auflösungsvermögen von 3 bis 5 m/μ . Der elektronenmikroskopische Vergrößerungsmaßstab läßt sich zwischen 1:8000 und 1:45 000 beliebig variieren, die auf der Photoplatte festgehaltenen Vergrößerungen des Objekts können lichtoptisch weiter vergrößert werden, so daß wahre Endvergrößerungen von 1:100 000 bis

49) Nach Stanley in Doerr-Hallauer, Handb. d. Virusforschung I. Hälfte, S. 536, Springer-Verlag, Wien 1938 und Gildemeister, Haagen und Waldmann, Handbuch der Viruskrankheiten, Verlag Fischer, Jena 1939.

50) „Über die Konstitution des Tabakmosaikvirus“, vgl. G. Schramm, Angewandte Chemie 57, 109 (1944).

52) Über „Die Bedeutung unserer Kenntnisse von Aufbau und Eigenschaften der Virusproteine für eine Chemotherapie der Viruskrankheiten“ siehe auch Pfankuch, Die Chemie 56, 77 (1943).

53) Vgl. z. B. Ramsauer „Zehn Jahre Elektronenmikroskopie“, Verlag Springer, Berlin 1941.

1:400 000 erreichbar sind. Auch für die Beschreibung der Bakterien ergaben sich daraus neue Möglichkeiten; beispielsweise konnten ihre Maße genau festgestellt werden. Hinsichtlich der Bewegungsorgane gelang Ruska und Piekarski die elektronenoptische Sichtbarmachung der Geißeln der *Proteus*-Bakterien. Es handelt sich um fadenförmige Gebilde, deren Länge etwa das fünfzehn- bis zwanzigfache des Querdurchmessers der eigentlichen Zelle beträgt. Die Geißeln scheinen einem einzigen Punkt der Zelle zu entspringen, den man „Basalkorn“ genannt hat. Oft sind die Bakterien von einer strukturlosen Schleimmasse oder von körnigen Kapselsubstanzen umgeben, die vermutlich von der Zelle ausgeschieden werden.

Im Zell-Leib der Bakterien sind kernförmige Körperchen, im allgemeinen bis zu 8 Zellkörner, vorhanden. Außer diesen Granula genannten Massenverdichtungen, die etwa ein Dreitausendstel Millimeter messen, sind noch Mikrogranula festgestellt worden mit einem Durchmesser von einem Vierzigtausendstel Millimeter. Zellen, die nur wenige Granula besitzen, enthalten verhältnismäßig sehr viele Mikrogranula. Vielleicht sind diese die Bausteine der Granula; denn man hat gefunden, daß sich die Granula bei Behandlung mit Äther in kleine Teilchen auflösen.

Viele Bakterienzellen sind von einer äußerst dünnen, durchsichtigen Membran umgeben, die sich löst, sobald das Ende des Bakteriums gekommen ist; es schlüpft dann aus seiner Hülle und löst sich in der umgebenden Flüssigkeit auf.

Die Bakterienkapsel der Pneumokokken ist nach dem elektronenoptischen Bild einheitlich; sie besteht nach Heidelberger und Avery aus Polysacchariden (vgl. S. 452) und übt Schutzfunktionen für den Mikroorganismus aus. In ungefärbten Präparaten ist die Kapsel mikroskopisch unsichtbar, da ihre Refraktion der des Wassers gleich ist. Man kann sie aber in der Weise sichtbar machen, daß man den Pneumokokken das typenspezifisch entsprechende Immunsérum zugebt; dabei verändert sich die Refraktion der Kapsel und als Resultat der serologischen Reaktion erscheint sie an der Bakterienoberfläche als erkennbarer Körper.

Das Vermögen zur Ausbildung von Kapseln ist für die Infektiosität der Mikroorganismen von großer Bedeutung. Unter schlechten Wachstumsbedingungen, z. B. in gallehaltiger Bouillonkultur, können Pneumokokken die Fähigkeit zur Kapselbildung vorübergehend oder dauernd verlieren. Nach Untersuchungen von Levaditi wird unter Einwirkung von Sulfonamiden die Kapselbildung der Bakterien verhindert, was die bessere Angreifbarkeit durch die Phagocyten verständlich macht; besonders bei stark kapselbildenden Bakterien wie *Pneumobact. Friedländer* ließ sich dies demonstrieren. Bei einer derartigen Störung im Aufbau der Membran könnte die chemische Verwandtschaft der Sulfonamide mit Stoffen vom Typus der Weichmacher und Gerbstoffe eine Rolle spielen⁵⁵).

Bei den *Salmonella*-Bakterien (Typhus-Paratyphus-Enteritis-Gruppe) sind für zwei serologisch unterscheidbare Formen die Bezeichnungen „smooth“ (S) und „rough“ (R) gebräuchlich, wobei die S-Stämme

⁵⁵) F. Mietzsch, Zs. physiol. Chem. 274, 19 (1942).

(Glattformen) spezifisches Kohlehydrat enthalten, während es den R-Stämmen (Rauhformen) fehlt. Man hat diese Benennungen S und R auch auf die Pneumokokkengruppen, desgleichen die Dysenteriebazillen übertragen und bezeichnet den kapseltragenden *Pneumococcus* mit S, den kapsellosen mit R. Die beiden Formen unterscheiden sich morphologisch und in der Kultur meistens voneinander, indem die S-Pneumokokken auf Blutagar mit glatten Kolonien und in Serumbouillon diffus wachsen, während ein R-Stamm auf Blutagar unregelmäßige Kolonien bildet, und in Serumbouillon ganz oder teilweise im Bodensatz wächst. Es kommt allerdings häufig auch das Umgekehrte vor, z. B. R-Formen (ohne spezif. Kohlehydrat) mit glatten Kolonien. Der Unterschied zwischen den beiden Formen kommt in ihrer Virulenz auf Mäuse zum Ausdruck, da die kapseltragenden virulent, die kapsellosen avirulent sind. Die Pneumokokkenkapsel enthält das für den Typ spezifische Polysaccharid. Mit dem Verlust der Kapsel geht dementsprechend auch gleichzeitig das Typengepräge (siehe S. 452) verloren; dementsprechend sind alle kapsellosen Pneumokokken (R-Formen) serologisch identisch befunden worden (Reimann, 1926). Daß es sich jedoch nicht um völlige Identität aller R-Pneumokokken handelt, läßt sich erkennen, wenn man das Verhalten mehrerer R-Stämme gegen Chemotherapeutica untersucht; dann kann man nämlich einen ausgeprägten Unterschied im Grad der Empfindlichkeit feststellen, sogar zwischen R-Stämmen aus einem und demselben Typ (verschiedene Arzneifestigkeit).

Der unter gewissen Bedingungen bei Bakterien auftretende degenerative Wechsel („Dissoziation), durch welchen die Kapseln und damit die immunologische Typenspezifität und Virulenz verlorengehen, kann durch bestimmte Eingriffe rückgängig gemacht werden; aus degenerierten rauen Formen wurden wieder glatte gekapselte erhalten (Griffith). Aus den typenspezifisch nicht mehr charakterisierten R-Formen lassen sich S-Formen verschiedener Typen erzeugen; es ist demnach bei Pneumokokken eine Typenumwandlung möglich. Avery, MacLeod und McCarty⁵⁶⁾ ist es gelungen, aus glatten Formen von Pneumokokken der Typen II, III und VI Substanzen zu isolieren, die in kleinsten Mengen die Fähigkeit besitzen, die Umwandlung R—S zu induzieren. 0,003 μ g in 2,25 ccm Kulturflüssigkeit waren wirksam. Es sind dies polymere Desoxyribonukleinsäuren vom Molekulargewicht etwa 500 000.

Diese Feststellungen sind von außerordentlicher Bedeutung, denn sie demonstrieren das Hervorrufen einer fortpflanzungsfähigen Eigenschaft durch ein spezifisches chemisches Agens. Die auslösende Substanz ist von Gen-artiger Natur und die ausgelöste Umwandlung kann als Gen-Mutation angesehen werden. Die Wirkungsweise der Nukleinsäure auf die R-Pneumokokkenzelle ist noch unbekannt, doch kann man annehmen, daß eine abgestufte Folge enzymatischer Reaktionen ausgelöst wird, welche zur Bildung des spezifischen Polysaccharides führt. Sobald der Prozeß einmal ausgelöst ist, läuft er ohne Hinzufügung des umwandelnden Agens über unzählige Generationen fort; die einmal von außen zugeführte Substanz wird demnach durch die Zelle selbst

⁵⁶⁾ J. Exp. Med. 84, 525 (1946). Vgl. dazu ferner das Referat v. O. Westphal, Angew. Chemie 59, 69 (1947).

reproduziert. Beispiele ähnlicher Vorgänge an anderen biologischen Objekten sind die Umwandlung des Shope'schen Kaninchenfibrom-Virus in das Virus des Sanarelli-Myxoms⁵⁷⁾.

Die Tatsache, daß der Produktionskatalysator eine Nukleinsäure ist, erinnert an die Vermehrung kleinerer Virusarten. Diese sind selbst große Nukleoproteidmoleküle; hier ergibt der gekoppelte Lebensprozeß der Kombination Wirtszelle + Nukleoproteid (Virus) ein neues Virusmolekül (autokatalytische Vermehrung, vergl. dazu S. 000). Im Falle der Bakterien erzeugt die Vereinigung kapsellose R-Form + Nukleinsäure die Polysaccharid-Bakterienhülle.

Nach neueren elektronenmikroskopischen Untersuchungen erscheint es sehr fraglich, ob die Wachse der säurefesten Bazillen (Tuberkulose-, Lepra-Erreger u. a.) tatsächlich eine Hüllmembran („Fettpanzer“) bilden, wie bisher angenommen wurde. Es konnte nämlich bei Tuberkelbazillen vom Typus *gallinaceus* und *bovinus* keine deutlich in Erscheinung tretende lipoidartige Außenschicht festgestellt werden⁵⁸⁾. Auch an *Mycobact. leprae* war keine Hülle im Sinne einer Membran erkennbar⁵⁹⁾. Bei Tuberkuloseerregern vom Typus *humanus* soll nach übermikroskopischen Befunden an einer Membran allerdings nicht zu zweifeln sein⁶⁰⁾. Ob die Bakterien Kerne haben, ist nicht sichergestellt; eine mikrochemische Reaktion ließ Gebilde erkennen, die vielleicht als kernartig anzusprechen sind.

P. Ehrlichs Anschauungen über die chemotherapeutische Wirkungsweise trypanocider Präparate ging dahin, daß gewisse Mittel auf bestimmte zum Teil morphologisch erkennbare Teile der Trypanosomenzelle einwirken. Dies wurde durch Untersuchungen von Werbitzki bestätigt, da er zeigen konnte, daß alle Farbstoffe der Di- und Triphenylmethanreihe sowie Trypaflavin und Pyronin den Blepharoplasten (das ist der Nebenkern, aus dem die Geißel der Flagellaten entspringt) der Erreger zum Verschwinden bringen. R. Kudicke hat dann an Rattentrypanosomen festgestellt, daß bei dem Blepharoplastenschwund eine Wanderung dieses Organs gegen die Masse des Hauptkernes zu stattfindet. Die vereinzelt vorkommenden Blepharoplastlosen Individuen unter den Trypanosomen sind gegen die genannten Farbstoffe resistent. In ihrer Virulenz sind allerdings trypaflavinfeste Trypanosomen, die ihren Blepharoplasten verloren haben, kaum beeinträchtigt (Gonder). Morphologische Kernveränderungen sind bei Malariaplasmodien nach Einwirkung von Plasmochin und Atebrin beschrieben.

Gardner stellte fest, daß Bakterien durch Penicillin-Lösungen geringer Konzentration starke Vergrößerung und Gestaltsveränderungen erleiden und führt dies auf eine Ernährungsstörung der Keime zurück. Auch durch elektronenmikroskopische Aufnahmen und im Verlauf der Penicillintherapie wurden die morphologischen Beobachtungen bestätigt. Die Ursache dafür liegt nach Annahme der meisten Untersuchungen in der Verhinderung der letzten Zellteilungsstufen. Auch bei der

57) G. P. Berry, J. Bacteriol. 31, 50 (1936); Arch. Pathol. 24, 533 (1937).

58) A. Lembke u. H. Ruska, Klin. Wschr. 19, 217 (1940).

59) M. v. Ardenne u. H. Augustin, Klin. Wschr. 20, 753 (1941).

60) E. Wesel, Zs. f. Tbc. 88, 22 (1942).

Bakteriostase infolge Sulfonamideinwirkung ist der Vermehrungsmechanismus der Zelle, ohne Beeinträchtigung des individuellen Größenwachstums blockiert. Daher sind die behandelten Bakterien gegenüber den Kontrollen wesentlich größer (dicker und länger); durch Wegfall der kontinuierlichen Zellteilung ist genügend Zeit zur Erreichung abnormer Größen vorhanden.

In neuerer Zeit wurden im Zusammenhang mit der Gen-Forschung interessante Feststellungen über die Beeinflussung von Zellen durch Desinfektionsmittel aus der Reihe der Invertseifen gemacht. An der Grünalge *Chlamydomonas* konnte F. Moewus^{59a)} zeigen, daß die Einwirkung von 1-Dodecyl-3-äthyl-benztriazoliumbromid in manchen Fällen zu Mutanten führt, den gleichen, die auch durch Röntgenbestrahlung auftreten. R. Kuhn, I. Löw und F. Moewus^{59b)} berichteten dann über eine weitere Wirkung an dem gleichen Material. Behandelt man männliche und weibliche Gameten von *Chlamydomonas f. simplex* und *f. typica* mit einem Glycosid aus *Crocus*-Pollen in Konzentrationen von 1:10¹², so kommt es zur Abstoßung der Geißeln und die Gameten verlieren ihre Beweglichkeit. In gleicher Art, wenn auch in höherer Konzentration (1:10⁸) wirkt Zephirol.

Daß die zur Darstellung von Mikroorganismen seit langem benutzten Färbemethoden auch in neuerer Zeit in ihrer Bedeutung noch nicht erschöpft sind, geht daraus hervor, daß K. Herzberg im Viktoriablau ein neues Färbemittel zur Sichtbarmachung von Viren im Lichtmikroskop fand. Dabei bewirkt dieser Farbstoff noch in einer Verdünnung von 1:100 000 eine merkliche Abnahme der Virusaktivität.

Unter Einwirkung von chemotherapeutisch wirksamen Substanzen können Veränderungen des färberischen Verhaltens auftreten. So besitzen nach Beobachtungen von Bürgers mit Prontosil solubile behandelte Streptokokken ein Anfärbevermögen für den basischen Farbstoff Kristallviolett, das auf die unbehandelten Keime nicht aufzieht.

Wir kennen eine ganze Anzahl von Chemotherapeutica mit Farbstoffcharakter (z. B. Acridine, Azo- und Triphenylmethanfarbstoffe). Für die Auffindung neuer derartiger Substanzen ist die genaue Kenntnis des färberischen Verhaltens von Krankheitserregern von besonderer Bedeutung.

Über die Zusammenhänge zwischen Färbbarkeit und chemischem Aufbau von Mikroorganismen^{60a)} besitzen wir in einigen Fällen Anhaltspunkte, z. B. bei den säurefesten Bazillen (Erreger der Tuberkulose und Lepra). Die „Säurefestigkeit“ ist dadurch gekennzeichnet, daß diese Keime, im Gegensatz zu anderen Zellen, die ihnen durch Erhitzen mit Karbol-Fuchsin erteilte Rotfärbung bei der Behandlung mit salzsaurem Alkohol beibehalten.

Von den Substanzen, die aus Tuberkelbazillen isoliert werden konnten, besitzt nur eine höhermolekulare saure Fraktion, das „unverseifbare Wachs“ die Eigenschaft der Säurefestigkeit; der basische Triphenylmethanfarbstoff wird offenbar salzartig daran ge-

59a) Biol. Zbl. 60, 143 (1940); Der Erbarzt 9, 145 (1941).

59b) Naturwiss. 30, 373 (1942).

60a) Vgl. dazu: E. Ries, Grundriß d. Histophysiologie, Akadem. Verlagsgesellschaft, Leipzig 1938.

bunden. Es ist aber noch fraglich, ob auch in den Keimen selbst die Anfärbbarkeit auf die gleiche Substanz zurückzuführen ist.

Die Färbung nach Gram besteht in einer Behandlung der Keime mit Karbol-Gentianaviolett-Lösung und Jod-Jodkalium sowie nachfolgendem Auswaschen mit Alkohol. Wird dabei Farbstoff zurückgehalten, dann bezeichnet man die Mikroorganismen als Gram-positiv, andernfalls als Gram-negativ; Beispiele für die letzteren sind die Erreger von Ruhr (Dysenteriebazillen), Typhus, Paratyphus, Influenza und verschiedener Tierseuchen wie z. B. Rotz, Geflügelcholera und Schweinepest, ferner Colibazillen, Brucellaarten (Erreger der Bangschen Krankheit und des Maltafiebers), der Friedländersche Pneumobazillus, Meningokokken, Gonokokken, *Bac. pyocyaneus*, Proteusarten, Choleravibrionen, Pestbazillus, Rekurrenspirillen u. a. m. Gram-positiv verhalten sich z. B. die Erreger der Tuberkulose, Lepra, Diphtherie, des Wundstarrkrampfes (Tetanus), Gasbrandes, Milzbrandes, Strepto- und Staphylokokken sowie der Fränkelsche *Pneumococcus*.

F. Sander⁶¹⁾ hat mehrere umkehrbare Reaktionen angegeben, durch die es möglich ist, gram-positive Bakterien gram-negativ und dann wieder gram-positiv zu machen. Die Beseitigung der Färbbarkeit nach Gram gelingt an hitzefixierten Bakterien durch Reduktions- oder Oxydationsmittel, hypotonische Lösungen, Aufschwemmung von eiweißartigen Stoffen (z. B. Aleuronat), alkohol. Lecithinlösungen, biologische Vorgänge (Altern usw.). Die Wiederherstellung der Gramfärbbarkeit soll unter anderem mit hypertonen Lösungen und wässrigen Aufschwemmungen anorganischer Stoffe möglich sein.

Zur Theorie der Gramfärbbarkeit wußte man, daß der isoelektrische Punkt der Oberflächenbestandteile gram-positiver Zellen zwischen pH 2 und 3, derjenige gram-negativer Keime bei pH 5 liegt. Daher haben die ersteren eine größere Affinität für basische Farbstoffe, die durch Oxydation mit Jod noch gesteigert wird, da dadurch der isoelektrische Bereich weiter nach der sauren Seite verschoben wird. Die chemische Natur der sauren Zellbestandteile blieb zunächst unbekannt. H. Henry und M. Stacey⁶²⁾ haben vor einigen Jahren gezeigt, daß einen Bestandteil der Oberflächenstruktur gram-positiver Bazillen das Magnesiumsalz der Ribonukleinsäure bildet. *Bac. welchii*, ein Erreger des Gasbrandes, kann durch Extraktion mit Natriumcholat in eine Gram-negative Form verwandelt werden; durch Kombination mit ribonukleinsaurem Magnesium läßt sich der Gram-positive Charakter wieder herstellen⁶³⁾. Bei der Gramfärbung könnte die adsorptive Bindung des Farbstoffes an das ribonukleinsäure Magnesium mit einer Rolle spielen. Schon Magnesiumhydroxyd besitzt ein bedeutendes Adsorptionsvermögen für bestimmte organische Farbstoffe, worauf verschiedene Mikronachweisreaktionen für Magnesium beruhen⁶⁴⁾. Aus Tuberkelbazillen wurde Magnesium in Form eines phosphatidsauren Salzes isoliert (Bloch).

61) Zs. f. Bakteriologie, I. Abt. 133, 385 (1934/35).

62) Vgl. Chem. Abstracts 41, 2459 (1947).

63) Haworth, W. N., Nature 153, 785 (1944).

64) F. Feigl, Quantitative Analyse mit Hilfe von Tüpfelreaktionen, 3. Aufl., S. 268 ff. Leipzig 1938. Akadem. Verlagsgesellschaft.

Unter normalen Verhältnissen kann das Verhalten bei der Gramfärbung als feststehendes Charakteristikum einer Mikrobenart angesehen werden. Die Gruppe der grampositiven Keime einerseits und der gramnegativen andererseits verhält sich vielfach bis zu einem gewissen Grade gleichsinnig — nicht nur gegenüber anderen Farbstoffen, z. B. Trypaflavin, sondern auch im Hinblick auf ihre Empfindlichkeit gegen Desinfektionsmittel und bakteriostatische Substanzen, wie Arsenikalien, Chininsalze, Jod, Phenole, Penicillin, Streptomycin oder Wasserstoffionen, Fettsäuren, Seifen usw. Den gram-negativen Bazillen ist auch der Gehalt an Endotoxinen gemeinsam; es sind dies Gifte, welche in bedeutend festerer Bindung an die Bakterienzelle vorliegen als die gewöhnlichen Toxine (vgl. S. 454).

Dubos ist der Auffassung, daß eine weit größere Ähnlichkeit zwischen Gewebszellen und gram-negativen Organismen bezüglich Affinität und Toxizität besteht, als zwischen diesen Zellen und gram-positiven Kokken. Darauf ist es offenbar zurückzuführen, daß die chemotherapeutische Wirksamkeit von Substanzen mit geringer Toxizität auf gram-positive Organismen beschränkt bleibt, während die auch auf gram-negative Keime wirkenden eine hohe Gewebstoxizität besitzen. Das mag für niedrig molekulare Verbindungen gelten; es ist aber verständlich, daß höher molekulare Verbindungen vom Typus der Antibiotika, wie z. B. Streptomycin, in ihrem größeren Molekül so viele Möglichkeiten der Spezifität besitzen, so daß auch eine Wirkung gegen gram-negative Erreger zustande kommt.

Ein bedeutendes Hilfsmittel bakteriologischer Forschung ist die Fluoreszenzmikroskopie geworden⁶⁵⁾. Diese wurde 1912 von Lehmann eingehender beschrieben; Haitinger machte daraus eine allgemein brauchbare Untersuchungsmethode für Mikroorganismen. Sie beruht darauf, daß die zu prüfenden Objekte mit Lösungen fluoreszierender Farbstoffe, die man Fluorochrome nennt, behandelt werden; die gefärbten Gewebe, Bakterien, Viren, Protozoen lassen sich dann durch Einstrahlung von UV-Licht zu künstlicher (sekundärer) Fluoreszenz anregen. Ellinger und Hirt ist es 1929 gelungen, die Methode als Intravitalmikroskopie auf lebende Tierorgane zu übertragen. Zur Färbung werden hauptsächlich Trypaflavin und Fluorescein angewendet; zur Darstellung markloser Nervenfasern dient ein Spezialtrypaflavin, Blutgefäße werden mit Thioflavin sichtbar gemacht, Magdalrot, Aesculin, Acriflavin, Primulin, Primulingelb sind weitere gebräuchliche Fluorochrome.

Darauf aufbauend war es Strugger⁶⁶⁾ 1942 möglich, mit Hilfe des ungiftigen Fluoreszenzfarbstoffes Acridinorange Vitalfärbungen an Pflanzen, Protozoen und Bakterien auszuführen, die bereits aus der Art der Färbung Rückschlüsse auf die Lebensfähigkeit der Zelle erlauben. Es speichert nämlich das lebendige Protoplasma der Zelle den erwähnten Farbstoff auf adsorptivem Wege in seinem Eiweißgerüst in geringer Konzentration, wobei es zu grüner

65) Vgl. dazu R. A. Polaczek, *Medizin. Monatsschrift* 1, 37 (1947).

66) Vgl. „*Angew. Chemie*“ 55, 339 (1942), ferner S. Strugger: „Der fluoreszenzmikroskopische Nachweis von Trypanosomen im Blut“, *Dtsche. Tierärztl. Wchschr.* 54, 161 (1947). Es ist auch eine Vitalfärbung von Dourine-Trypanosomen mit Brillantkresylblau möglich; R. Helm, *Berl. u. München. Tierärztl. Wchschr.* 1947, 115.

Fluoreszenz kommt. (Eine verdünnte wäßrige Lösung von Acridinorange fluoresciert grün, eine konzentrierte kupferrot). Im abgestorbenen Protoplasma ist ein Eindringen des Acridinoranges in höherer Konzentration möglich, wobei kupferrote Fluoreszenz auftritt. Dieser Effekt ist natürlich von der Konzentration der angewendeten Farbstofflösung, aber auch von ihrem pH-Wert abhängig. Außer den rotgefärbten (toten) und grüngefärbten (lebenden) können nach Strugger gelegentlich noch orangegefärbte, nicht vermehrungsfähige „Nekroseformen“ beobachtet werden.

Nach Untersuchungen von K. Gärtner⁶⁷⁾ gelten diese Regeln aber nicht ausnahmslos. So erscheinen nach Erhitzen mit Sublimat, Chlor und Jod acridinorangegefärbte Colibazillen im Fluoreszenzmikroskop grün, obwohl sie sicher abgestorben sind, während alkoholbehandelte Colibakterien, die sich rot färben, noch vermehrungsfähig sein können.

Die Zahl der rotgefärbten Bakterienzellen ist identisch mit der Zahl der im Übermikroskop strukturell sichtbar veränderten Bakterienzellen. Die Veränderung besteht in einer Auflockerung der Protoplasmastruktur, die ein Eindringen und damit eine Speicherung des Fluoreszenzfarbstoffes ermöglicht. Diese sichtbare Änderung der Protoplasmastruktur ist bei gramnegativen Bakterien eine regelmäßige Begleiterscheinung des Zelltodes; sie kann aber im Übermikroskop oder bei vitaler Färbung der Beobachtung entzogen sein, wenn sich an der Zelle zuvor Einwirkungen im Sinne einer Eiweißfällung abgespielt haben.

Grampositive Bakterien frischer Kulturen färben sich vielfach völlig rot, obwohl ihre Vermehrungsfähigkeit nicht beeinträchtigt ist. Die Protoplasmastruktur der grampositiven lebenden Erreger ist der von gram-negativen abgestorbenen Bakterien bei Betrachtung im Übermikroskop ähnlich. Die bei gram-positiven Bakterien oft noch deutlicher vorhandene Protoplasmaauflockerung ist so erheblich, daß eine Farbstoffspeicherung häufig auch noch nach einer Sublimatfixierung in Erscheinung tritt.

Auch die vorangegangene Nährbodenbehandlung hat einen wesentlichen Einfluß auf die vitale Färbbarkeit und damit auf die Bakterienstruktur. Zusatz von p-Aminobenzoesäure zu flüssigen Nährböden erhöht die Zahl der grüngefärbten Zellen, jedoch nur solange noch im Nährsubstrat zur Plasmasynthese notwendige Eiweiße vorhanden sind. Gram-positive Erreger können ihre lockere Struktur auch auf optimalen, eiweißreichen Plattennährböden beibehalten.

Durch Sulfonamidwirkung völlig abgetötete Darmbakterien erscheinen unmittelbar aus den Faeces gefärbt gelegentlich grün, während lebende Darmbakterien öfters nahezu alle rot gefärbt sind.

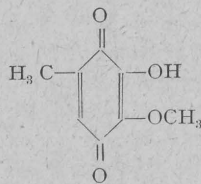
Aus all dem geht hervor, daß die Beobachtungen von Fluoreszenzerscheinungen gefärbter Bakterien im ultravioletten Licht mit großer Vorsicht zu deuten sind und zur Auswertung jedes besonderen Systems die Grundlagen festgelegt werden müssen.

N. Nordmeyer hat kürzlich eine Methode zur Bestimmung des isoelektrischen Punktes von Bakterien angegeben, die auf der Konzentrationsbedingten Zweifarbigkeit des Fluorochroms Akridinorange beruht (Zbl. Bakt. Orig. 152, 54 [1947]).

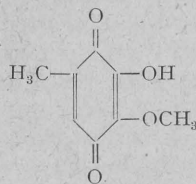
67) Zbl. f. Bakteriologie. 150, 97 (1943); Z. f. Hygiene 125, 86 (1943).

b) Chemische Bausteine.

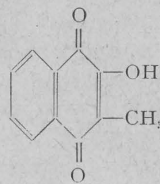
Viele Bakterien sind gefärbt; die chemische Struktur einer ganzen Anzahl der Pigmente von Mikroorganismen ist bekannt. Sie gehören recht verschiedenen Farbstoffklassen an. So produzieren *Penicillium*-arten Chinone wie z. B. Fumigatin oder Spinulosin; das Phtiocol aus Tuberkelbazillen ist ein Naphtochinonderivat. Alle diese Oxychinone wirken gegen bestimmte Keime schwach bakterio-statisch.



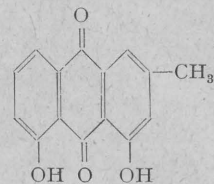
Fumigatin



Spinulosin



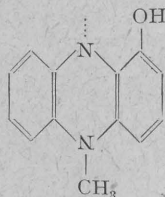
Phtiocol



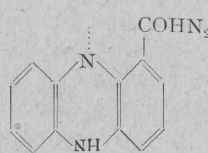
Ravellenin

Aus Schimmel- und anderen Pilzen konnten Anthrachinone isoliert werden, z. B. aus *Helminthosporium*-Arten Derivate des 2-Methyl-anthrachinons wie das Catamin (Oxford 1942) und das Ravel-lenin (4,5-Dioxy-2-methyl-anthrachinon; Raistrick, Robinson, White 1936).

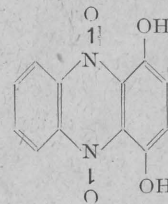
In die Reihe der Phenazine gehören die Farbstoffe aus *Bac. pyocyaneus*, *B. chlororaphis* und dem *Chromobacterium jodinum* (N.N'-Dioxyd des Dioxy-phenazins). Letzteres wirkt gegen hämolytische Streptokokken in der Verdünnung 1:500 000 antibakteriell. Chlororaphin ist das chinhydronartige Reduktionsprodukt des Phenazin- α -carbonamids.



Pyocyanin

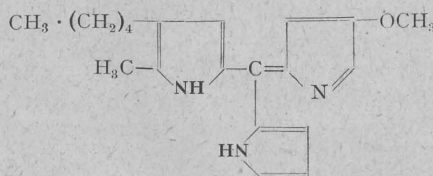


Chlororaphin

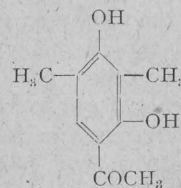


Jodinin

Das Prodigiosin aus *Bacillus prodigiosus* entspricht nach den Untersuchungen von F. Wrede und Rothhaas dem Typus eines Triphenylmethanfarbstoffs, in dem Pyrrole an Stelle der Benzolkerne getreten sind; er erwies sich als trypanocid.



Prodigiosin



Clavatol

Aus *Aspergillus clavatus* wurde Clavatol (2,4-Dioxy-3,5-dimethylacetophenon) als Begleiter des Antibiotikums Clavatin isoliert (F. Bergel u. A. 1944, Synthese: C. H. Hassall u. A. R. Todd 1947).

J. Blass und M. Macheboeuf^{67a)} haben als spezifische Bestandteile von Choleravibrionen Amino-adipinsäure $\text{HOOC} \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{COOH}$ und Oxy-amino-adipinsäure $\text{HOOC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{COOH}$ aufgefunden, erstere in einer Ausbeute von 1,6% vom Trockengewicht der Bakterien.

Über die eigentlichen Aufbaustoffe sind wir besonders eingehend bei den säurefesten Bazillen unterrichtet, als deren Vertreter die Erreger der Tuberkulose und der Lepra sowie die nichtpathogenen Smegma- und Thimotheegrassbazillen genannt seien. Aus dem Unverseifbaren des acetonlöslichen Fettes von *Bac. leprae* wurden zwei isomere phenolische Substanzen, α - und β -Leprosol, $\text{C}_{25}\text{H}_{42}(\text{OH})(\text{OCH}_3)$ isoliert. Nach einer Untersuchung von Butenandt und Stodola⁶⁸⁾ sind diese Stoffe 4,5,6-Trialkyl-resorcin-monomethyläther.

In der unverseifbaren Fraktion der Diphtheriebazillen ist Oxydiphtherinsäure $\text{C}_{29}\text{H}_{56}\text{OHCOOH}$, neben einem hochmolekularen Alkohol (Corinalkohol) enthalten.

Die chemische Erforschung der Erreger der Tuberkulose ist besonders durch eine in Amerika von der „National Tuberculosis Association“ großzügig aufgezugene Arbeitsgemeinschaft erfolgreich betrieben worden⁶⁹⁾. Die Säurefesten enthalten 20–40% vom Trockengewicht an Lipoiden zum Teil in freier, ätherextrahierbarer, zum Teil in gebundener Form. Besonders in den Fett- und Wachsfraktionen hat R. J. Anderson⁷⁰⁾ eine ganze Anzahl interessanter Substanzen aufgefunden. Unter den charakteristischen Fettsäuren wurden Tuberkulostearinsäure (10-Methylstearinsäure) und Phtionsäure näher charakterisiert^{71a)}. Erstere ist biologisch inaktiv, letztere zeichnet sich dadurch aus, daß sie die gleichen zellularen Reaktionen hervorruft, wie die Tuberkelbazillen selbst. Die Injektion von Phtionsäure erzeugt die Bildung der gleichen Monocyten, Epitheloidzellen und Riesenzellen wie im typisch tuberkulösen Gewebe. Es kann hier demnach eine pathologische Reaktion auf eine einheitliche chemische Verbindung zurückgeführt werden. Die Phtionsäure ist wahrscheinlich eine 3, 13, 19-Trimethyl-tricosansäure⁷¹⁾. Sie ist das künstliche Hydrierungsprodukt einer in der Bakterienzelle in einem Phosphatidverband vorkommenden ungesättigten Vorstufe, und besitzt in dieser nativen Form (Dehydrophtionsäure) vermutlich eine noch stärkere und spezifischere Wirkung.

67a) Helv. chim. acta 29, 1315 (1946).

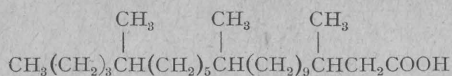
68) Liebigs Annalen 539, 40 (1939).

69) H. G. Wells u. E. R. Long, „The Chemistry of Tuberculosis“ 2. Auflage, Baltimore 1932; The Williams and Wilkins Company.

70) R. J. Anderson: „Chemistry of the Lipoids of the Tuberclebacillus“ in Zechmeister, „Fortschritte der Chemie organ. Naturstoffe“, Bd. III, S. 145 (1939); Verlag J. Springer, Wien.

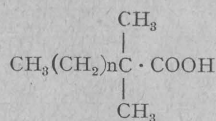
70a) Die Tuberkulostearinsäure ist sehr schwach linksdrehend; F. S. Prout, J. Cason u. A. W. Ingersoll, J. Am. Chem. Soc. 69, 1233 (1947). Auch die Phtionsäure besitzt optisches Drehungsvermögen.

71) Polgar u. Robinson, J. Chem. Soc. 1945, 389.



Phtionsäure

(3, 13, 19-Trimethyl-tricosansäure)

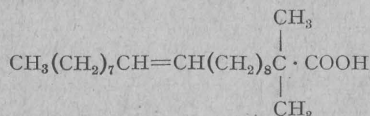


α, α -Dimethyl-laurinsäure ($n = 9$)

α, α -Dimethyl-myristinsäure ($n = 11$)

α, α -Dimethyl-palmitinsäure ($n = 13$)

α, α -Dimethyl-stearinsäure ($n = 15$)



α, α -Dimethyl-oleyl-essigsäure

Buu-Hoi, Cagniant und Ratsimamanga⁷²⁾ fanden, daß die zellulärpathologischen Eigenschaften der Phtionsäure auch bei ähnlich gebauten synthetischen Trialkylessigsäuren vorhanden sind. So rufen die α, α -Dimethyl-laurinsäure, α, α -Dimethyl-myristinsäure, α, α -Dimethyl-palmitinsäure, α, α -Dimethylstearinsäure und α, α -Dimethyl-oleyl-essigsäure bei der Injektion an Meerschweinchen oder Kaninchen typisch tuberkulöse Gewebveränderungen hervor. Letztere Verbindung ist, infolge der Doppelbindung, stark toxisch. Mit der α, α -Dimethyl-myristinsäure soll sich an Meerschweinchen eine Immunitätsreaktion gegen die Infektion mit virulenten Tuberkelbazillen hervorrufen lassen (Kochsches Phänomen).

Eine verzweigte, gesättigte Fettsäure $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_2$ Phytomonsäure wurde von Velick und R. J. Anderson aus dem Aceton-löslichen Fett des Krongallen-Bazillus *Phytomonas tumefaciens* isoliert. Es erscheint wohl berechtigt, auch hier einen ursächlichen Zusammenhang zwischen dieser Säure und der pathologischen Zellveränderung zu vermuten, die zur Ausbildung der Pflanzen-Galläpfele führt.

Die Neutralfette der Tbc-Bazillen sind keine Glyceride, sondern Fettsäureester des Disaccharides Trehalose.

Das Phosphatid aus menschlichen Tuberkelbazillen wirkt in rohem Zustand als Vollantigen, in gereinigter Form als Hapten, das mit dem Serum Tuberkulöser unter Komplementbindung (vergl. S. 452) reagiert. Chemisch stellt es einen neuen Phosphatid-Typus dar. Bei der alkoholisch-alkalischen Hydrolyse zerfällt es in Fettsäuren (Tuberkulostearinsäure, Dehydroptionsäure, Palmitin-, Stearin-, Ölsäure usw.) eine organische Phosphorsäure und ein neutrales, phosphorhaltiges Polysaccharid Manninositosephosphorsäure, bei dessen weiterer Aufspaltung Mannose, Inosit und H_3PO_4 auftreten. Die beiden Zuckerarten vertreten anscheinend die Stelle des Glycerins im gewöhnlichen Phosphatidverband. Auch eine Phosphatidsäure wurde als Magnesiumsalz isoliert, (H. Bloch).

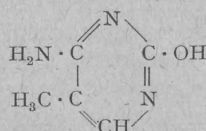
⁷²⁾ Buu-Hoi, Ratsimamanga, Cagniant u. A. C. R. Soc. Biol. 138, 12 (1944);

Buu-Hoi, Cagniant, Zs. physiol. Chem. 279, 80, 82 (1943);

Buu-Hoi, Cagniant u. Ratsimamanga, C. R. Soc. Biol. 137, 369 (1943).

Für alle Wachsfractionen menschlicher Tuberkelbazillen ist die linksdrehende Mycocerosinsäure $C_{30}H_{60}O_2$ kennzeichnend; ferner sind bestimmte charakteristische höhere Alkohole darin enthalten. An Stelle der Wachse findet man in säurefesten Bazillen Mischungen, die hauptsächlich aus Fettsäureestern von Kohlenhydraten bestehen; es sind aber auch einige echte Wachse und kleine Mengen von Glyceriden vorhanden.

Die als Tuberkulinsäure bezeichnete spezifische Nukleinsäure der Tuberkelbakterien liefert bei der Hydrolyse neben Adenin, Thymin, Cytosin und Guanin das sonst als Baustein von Nukleinsäuren nicht aufgefundene 5-Methyl-cytosin:



Eine der Geruchssubstanzen von Tuberkelbazillen ist Aldol (β -Oxy-n-butyraldehyd) $CH_3CHOHCH_2CHO$ (das auch eine Hautreaktion vom Tuberkulintyp geben soll) und vermutlich auch β -Phenyl-äthylalkohol⁷³). Unter den Farbstoffen ist neben dem charakteristischen Phtiocol noch Lactoflavin zu erwähnen, welches der Kochsche Bazillus in reichlicher Quantität selbst bildet⁷⁴). Bemerkenswert ist die Auffindung beträchtlicher Mengen von d-Arabinose als konstanter Baustein von Polysacchariden der Tuberkelbazillen. Diese sterische Konfigurationsform wurde sonst in der Natur sehr selten, nämlich als Spaltstück der Aloe-glucoside Barbaloin und Isobarbaloin beobachtet, während das Hydrolysenprodukt der weit verbreiteten Gummiarten die l-Form dieser Pentose ist.

Tuberkulin, das aus erhitzten Kulturfiltraten von Tuberkelbazillen hergestellt wird, nimmt eine Sonderstellung unter den typischen Bakteriengiften ein. Es ist für normale Individuen selbst in sehr großen Dosen praktisch indifferent, ruft aber beim tuberkulösen Menschen und Tier schon in sehr kleinen Dosen charakteristische Hautveränderungen hervor und erzeugt bei Anwendung größerer Mengen schwere, vielfach tödlich verlaufende Herd- und Allgemeinreaktionen. Es läßt sich in zwei biologisch aktive Fraktionen zerlegen, einen nicht dialysablen Anteil, den „Hautstoff“, und eine durch tierische Membranen nicht diffundierende Komponente, den „Todstoff“ (Henley u. a.; Küster und Maschmann). Dieser ist vielleicht ein niedrig molekulares Bruchstück des nicht dialysablen Wirkstoffes und besitzt vermutlich Polysaccharidcharakter (Parish; Ickert; Lange). Aus der undialysablen Fraktion nicht erhitzter Filtrate von flüssigen Tuberkelbazillen-Kulturen konnte durch fraktionierte Ammonsulfatfällung ein Nativ-Tuberkulin in Form eines praktisch homogenen, kristallisierten Eiweißkörpers mit dem Molekulargewicht 32 000 als ge-

73) Kasuya, I.: J. Biochemistry (Jap.) 27, 283 (1938); Chem. Zbl. 1940, I, 1683. A. Gorris u. S. Sabetay, C. R. Sc. Acad. Sci 223, 933 (1946).

74) Vgl. Rohner u. Roulet, Biochem. Z. 300 (1939).

meinsamer Träger der dermalen und letalen Tuberkulinwirksamkeit isoliert werden. (Seibert, Pedersen und Tiselius.)

Die Besprechung des Tuberkulins gehört in das Kapitel Immunchemie, welche die stofflichen Grundlagen der Immunitätsvorgänge behandelt. Diese basieren auf der Wirkung von Antigenen; das sind Stoffe, die bei parenteraler Verabreichung (unter Vermeidung des Magen-Darm-Kanals) im Tierkörper die Entstehung spezifisch gegen die Antigene gerichteter Antikörper hervorrufen. Unter einem Hapten versteht man ein Partialantigen, das zwar in vitro mit dem entsprechenden Antikörper reagiert, diesen aber nach Injektion im Organismus selbst nicht erzeugen kann, sondern erst unter Anwendung eines geeigneten „Schleppers“ (Sachs), z. B. in Kombination mit artfremden Eiweiß, die Funktion eines Vollantigens ausübt; es stellt demnach gewissermaßen dessen prothetische Gruppe dar. Der Antikörper eines antigenen Toxins wird als Antitoxin bezeichnet. Die sinngemäße Anwendung derartiger Substanzen bildet die Grundlage der therapeutisch so wichtigen Schutz- und Heilimpfungen.

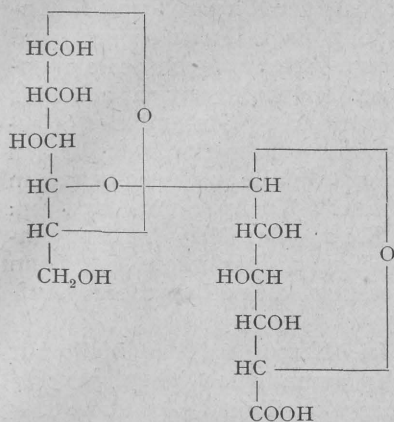
Manche Antikörper besitzen zwei Bindungsgruppen, von denen die eine die Verankerung an die Zelle (z. B. Bakterienzelle) vermittelt und die andere einen den Antikörper aktivierenden normalen Serumbestandteil bindet. Wegen seiner „komplettierenden“ Eigenschaft trägt dieser den Namen „Komplement“, der Antikörper wird wegen seiner doppelten chemischen Affinität als „Amboceptor“ bezeichnet. Seine auf die Zelle eingepaßte Gruppe wird „zytophile“, der mit dem Komplement reagierende Rezeptor „komplementophile“ Gruppe genannt.

In den Fällen, wo die Chemotherapie versagt, z. B. bei Diphtherie und Tetanus sind wir ausschließlich auf die Serum-(Immunkörper)therapie angewiesen. Diese besitzt den Vorteil, daß nicht nur bereits manifeste Erkrankungen durch Heilserum behandelt werden können, sondern das häufig durch Verabreichung geeigneter Impfstoffe eine aktive Immunisierung als infektionsverhütende Maßnahme (Prophylaxe) möglich ist.

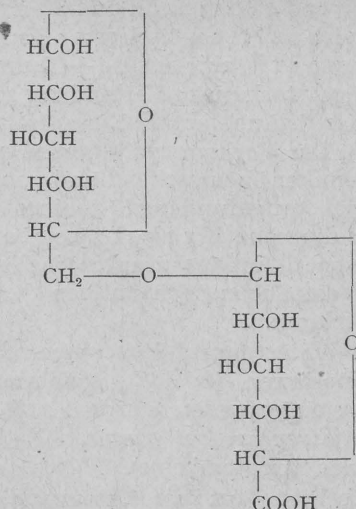
Die chemische Charakterisierung von spezifischen Antigenen und Haptenen pathogener Mikroorganismen ist bei den gram-positiven Pneumokokken weit gediehen. Diese treten in etwa 50 verschiedenen, serologisch differenzierbaren Typen auf, deren wichtigsten und klinisch bedeutungsvollsten Typen I, II und III sind⁷⁵⁾. Aus den Mucoid-Kapseln der Keime (bei lebhaft wachsenden Kulturen auch aus der Kulturlösung) konnte ein für jeden Typus spezifisches Kohlehydrat isoliert werden (Heidelberger und Goebel, 1924), welches die determinante Gruppe des Antigens darstellt. Bei der vorsichtigen Hydrolyse des Typ-III-Polysaccharides erhielten Avery, Goebel und Hotchkiss eine Aldobionsäure und klärten ihre Struktur als die der Cellobiose entsprechende Cellobiuronsäure (Glucose-4- β -glucuronid) auf, die auch synthetisch hergestellt wurde.

Bei den Pneumokokken vom Typ II scheint Glukuronsäure allein oder vielleicht die der Gentiobiose entsprechende Gentiobiuronsäure

⁷⁵⁾ Auch von Streptokokken wurden mehrere Typen beschrieben.



Cellobiuronsäure



Gentiobiuronsäure

determinante Funktionen zu besitzen⁷⁶⁾. Die Cellobiuronsäure konnte, als Spaltstück des natürlichen Antigens, über das p-Aminobenzylglykosid und dessen Kupplung an Eiweiß nach der Azomethode zum künstlichen Vollantigen aufgebaut werden. Durch Vorbehandlung mit diesem synthetischen Antigen ließen sich Tiere gegen hundertfach tödliche Dosen von Typ-III-Pneumokokken aktiv immunisieren!

Das spezifische Kapselpolysaccharid der Pneumokokken vom Typ I liefert als Hydrolysenprodukte Galacturonsäure, N-Acetylglucosamin und Essigsäure, in Pneumokokken vom Typ IV wiesen Heidelberg und Kendall ein Muco-polysaccharid nach, das aus Acetylglucosamin und Glucose besteht. Morgan hat in Shiga-Kruse-Ruhr-Bazillen einen Acetylglucosamin-Galaktose-Rhamnose-Komplex nachgewiesen (vgl. die Endotoxine, S. 454).

K. Meyer, E. M. Smyth und Mitarbeiter gaben der Polysaccharidsäure, die sie aus Synovialflüssigkeit, Nabelschnur, Glaskörper und hämolytischen Streptokokken der Gruppe A isolierten, den Namen Hyaluronsäure. Das dieses Substrat spaltende Ferment wird als Hyaluronidase bezeichnet. Es konnte bei Streptokokken ein Zusammenhang in der Produktion dieser Mucinasen und der Virulenz festgestellt werden. Die hochvirulenten Keime enthalten in der sog. mucoiden Phase — zur Zeit starker Mucinproduktion — keine Hyaluronidase. Die wirksamsten Fermentpräparate wurden aus einem Stamm gewonnen, der keine mucoiden Kolonien produzierte und verhältnismäßig avirulent für Mäuse war. In vitro ist eine Entkapselung von Streptokokken durch Hyaluronidase möglich; dagegen nicht in vivo. Denn das lebende Tier enthält im Blut einen Hemmstoff dieses Enzyms; dieser steht wahrscheinlich zur Pseudoglobulin-Fraktion des Blutes in Beziehung (McClean, 1942).

⁷⁶⁾ W. F. Goebel, J. exp. Medicine, 72, 33 (1940)

Das von J. Tomczik und Szongotta aus der Kapsel von Milzbrandbazillen isolierte Hapten stellt nach Ivanovics und Bruckner⁷⁷⁾ eine aus d-(-)-Glutaminsäure-resten aufgebaute Polypeptidartige, stark saure Verbindung mit einem Molekulargewicht von 5 bis 6000 dar⁷⁸⁾, Auch aus *Bac. mesentericus* wurde d-(-)-Glutaminsäure isoliert⁷⁹⁾. Das Vorkommen einer d-Aminosäure in Bakterien war für den Biochemiker überraschend und von Interesse, da alle in physiologischem Material aufgefundenen Aminosäuren die l-Konfiguration besitzen. Durch die neue Krebstheorie von Kögl, der über das Vorkommen von d-Aminosäuren in malignen Tumoren berichtete, hat dann später die Suche nach nativen d-Aminosäuren einen besonderen Auftrieb erlangt.

Es sei hier darauf hingewiesen, daß in Mikroorganismen nicht nur l-Aminosäuren (S. 432), sondern auch „unnatürlich“ konfigurierte Zucker aufgefunden wurden, z. B. Tuberkelbazillen d-Arabinose und in *Streptomyces griseus* l-N-Methyl-glucosamin (als Baustein des Streptomycins).

Die echten Toxine (Ektotoxine) sind Stoffwechselprodukte der Bakterien, die größtenteils nach außen entleert werden und daher reichlich in den Kulturflüssigkeiten enthalten sind. Ihrer chemischen Natur nach gehören sie, möglicherweise mit einigen wenigen Ausnahmen, zu den Eiweißkörpern. Die am besten untersuchten und in kristallinem Zustand erhaltenen Vertreter sind das Gift der Tetanus- und der Diphtheriebazillen sowie Botulinus-A-Toxin⁸⁰⁾ (aus *Clostridium botulinum* Typ A). Letzteres ist das wirksamste der bekannten Bakterientoxine und enthält $2 \cdot 10^8$ Mäuse-LD₅₀ pro mg Stickstoff. Bei einem Molekulargewicht von 900 000 sind $2,1 \cdot 10^7$ Moleküle pro LD₅₀ (= diejenige Dosis, welche 50% der Versuchstiere tötet) vorhanden. Charakteristische, für die Giftigkeit verantwortliche Gruppierungen wurden in diesen typischen Proteinen noch nicht erkannt.

Die enzymatische Natur von Toxinen der Gasödemgruppe wurde von E. Maschmann^{80a)} nachgewiesen. Erreger des Gasbrandes erzeugen ein proteolytisches Ferment, das Kollagen anzugreifen vermag. Diese Kollagenase steht im Zusammenhang mit den Gewebsveränderungen (Zerfall der Muskelschläuche), die im Verlauf der Infektion auftreten.

Die Endotoxine stellen einen giftigen, antigenen Bestandteil gram-negativer Bazillen dar, der 5–10% ihres Trockengewichtes ausmacht. Sie sind sehr viel fester an die Bakterienzelle gebunden als die gewöhnlichen Toxine und lassen sich daraus mit verdünnter Trichloroessigsäure (Boivin und Mesrobianu) oder durch Extraktion mit Diäthylenglykol HOCH₂CH₂OCH₂CH₂OH (W. Th. Morgan), freilegen. Auch die Behandlung von Bakterien mit Phenol-Wasser-Emulsionen wurde zur Extraktion antigener Glykoproteide angegeben (Westphal und Bister). Die chemische Charakterisierung der Endotoxine gram-

77) Z. Immunit. Fschg. 90, 304 (1937); 91, 175 (1937); 93, 119 (1938); 97, 402 (1940).

78) Vor einiger Zeit wiesen amerikanische Forscher in Hefe ebenfalls Glutaminsäure-Polypeptidketten nach.

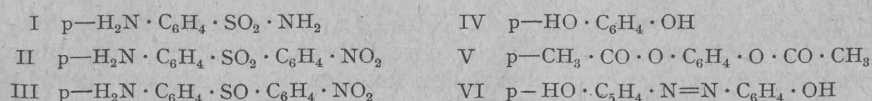
79) V. Bruckner u. G. Ivanovics, Zs. f. physiol. Chemie 247, 281 (1937).

80) F. W. Putnam, C. Lamanau, D. G. Sharp; J. biol. Chem. 165, 735 (1945).

80a) Angew. Chem. 51, 403, 770 (1938). Vgl. auch Oakley u. A. J. Path. Bact. 58, 229 (1946).

negativer Bakterien begann 1933; zunächst sah man sie als Kohlehydrat-Lipoid-Komplexe an (A. Boivin). W. Th. Morgan wies später am Beispiel des Shiga-Kruse-(Ruhr-)Endotoxins nach, daß beim Erhitzen mit verdünnter Essigsäure 3 charakteristische Komponenten auftreten: ein Polysaccharid, welches für die Shiga-Spezifität verantwortlich ist, ein Phospholipoid, und ein Protein-Träger („conjugated-protein“). Die eingehendere Untersuchung des Shiga-Kruse-Ruhr-Endotoxins ergab, daß der Lipoidanteil (Kephalin?) durch Behandlung mit wenig Ameisensäure in Formamidlösung⁸¹⁾ ohne Beeinträchtigung der Antigenwirkung entfernt werden kann (W. Th. Morgan); auch die Toxizität bleibt dabei größtenteils unbeeinflusst. (R. Prigge und Th. Wagner-Jauregg). Die Polysaccharid- und die Protein-Komponente lassen sich zum vollantigenen Symplex rekombinieren. Die Proteine der Endotoxine von Shigabazillen und von *Bac. typhosum* sind in chemischer, physikalisch-chemischer und immunologischer Hinsicht identisch (Morgan und Patridge). Für die antigene Spezifität ist genau so wie bei den Pneumokokkenantigenen ausschließlich das Polysaccharid verantwortlich.

Die Gifte der Bakterien stellen häufig die eigentlichen schädigenden Agentien im Verlauf von Infektionskrankheiten dar. Bei einer chemotherapeutischen Behandlung kann, außer der direkten Beeinflussung der Erreger, auch eine Wirkung des angewendeten Präparates auf die Toxine bzw. Endotoxine erfolgen. So sprechen C. Levaditi und A. Vaisman⁸²⁾ von einer „Antiendotoxischen Chemotherapie“. Wurde Mäusen eine sicher tödliche Dosis von Gonokokken-, Meningokokken- oder Dysenterie-Endotoxinen injiziert und gleichzeitig peroral bestimmte aromatische Sulfamide, Sulfone oder Sulfoxyde verabreicht, dann blieb ein Teil der Tiere am Leben. Am wirksamsten war gegen die Vergiftung mit Ruhr-Endotoxin p-Aminobenzolsulfonamid (I), gegen Meningokokken- und Gonokokken-Endotoxin vor allem 4-Nitro-4'-amino-diphenylsulfoxyd (III). Auch das 4-Nitro-4'-amino-diphenylsulfon (II) zeigte in manchen Fällen eine gewisse Wirksamkeit.



Ferner sollen einige schwefelfreie Verbindungen, besonders Hydrochinon (IV), Diacetylhydrochinon (V) und 4,4'-Dioxy-azobenzol (VI) heilend auf die experimentelle Vergiftung durch Gonokokken- und Meningokokken-Endotoxin wirken. Im Reagensglas vermögen diese Präparate Endotoxine nicht zu entgiften; es ist dazu die Mitwirkung des Organismus nötig. Die angegebenen Beobachtungen wurden von Stickel und Gärtner bestätigt. Ferner ließ sich das Endotoxin der Fläckfieber-Rickettsien chemotherapeutisch beeinflus-

81) Nach neueren Untersuchungen von F. Michael, Ber. dtsch. Chem. Ges. 80, 37 (1946) treten dabei Formamidreste in Proteinmoleküle ein, während mit Peptiden und Aminosäuren bei Zimmertemperatur kein Umsatz erfolgt. Erst bei 60–90° reagieren nach 24–36stündiger Einwirkung einige Aminosäuren mit Formamid ohne Austritt von Wasser unter Bildung kristallisierter Produkte.

82) C. R. hebdom. Acad. Sci. 205, 1108 (1937); Ann. Inst. Pasteur 61, 635 (1938).

sen⁸³). Es ließ sich nämlich durch Vorbehandlung von Mäusen mit Sulfa-thiazol oder Irgafen der toxische Effekt stark abschwächen, welcher nach intraperitonealer Verabreichung pneumonischer rickettsienreicher Lungenemulsionen (vor Eintritt der Infektion) auftritt. Dieser wird auch vermindert, wenn das Sulfonamid vor Injektion der Emulsion zugemischt wird. Bekommen die Tiere gleichzeitig die antagonistische p-Aminobenzoesäure, so bleibt die toxische Wirkung erhalten. Paradox erscheint es zunächst, daß p-Aminobenzoesäure in enorm hoher Dosis bei Rickettsien-Infektionen Heilwirkung ausübt; der Wirkungsmechanismus dieses Effektes wurde von Siegert ebenfalls als antiendotoxischer erkannt. Die oben geschilderten Tatsachen ergeben neue Gesichtspunkte für die Behandlung von Infektionskrankheiten, bei denen Endotoxine eine Rolle spielen. Sie zeigen, daß eine chemotherapeutische Behandlung nicht nur antibakteriell, sondern auch antiendotoxisch gerichtet sein kann. Die Heilerfolge bei Gonorrhoe und bei Ruhr mit Sulfonamiden beruhen wahrscheinlich zum Teil mit darauf.

Aber auch die echten Toxine scheinen durch Sulfonamide wirkungslos gemacht zu werden. Levaditi wies für Bakterien-Hämolyse als erster darauf hin, und seither wurden ähnliche Angaben für die Toxine von Streptokokken und Staphylokokken gemacht, die sich in vitro durch geeignete Prontosilpräparate inaktivieren lassen⁸⁴).

In einigen Fällen wurden Virulenzsteigerungen durch p-Aminobenzoesäure beobachtet⁸⁵).

Klapperschlangentoxin läßt sich, ebenso wie das Hormon Insulin oder das Antibiotikum Penicillin durch Cystein inaktivieren. Diesen Vorgängen liegt die Reduktion bzw. reduktive Spaltung einer für die Wirkung bedeutungsvollen Gruppierung im Molekül zugrunde. Es gibt Angaben über Entgiftung des Diphtherietoxins im Reagensglas durch C-Vitamin. Dabei kommt es zu einer Zerstörung des Toxins infolge Oxydation durch den Luftsauerstoff, wobei die Ascorbinsäure als Redoxkatalysator in den Reaktionsmechanismus eingreift.

Für alle Virusarten sind Nukleoproteide der charakteristische Bestandteil. Wesentliche chemische Unterschiede gegenüber den Nukleoproteiden normaler Zellen konnten bisher nicht festgestellt werden. Die kleinen Vira (z. B. Poliomyelitis- sowie Maul- und Klauenseuche-Virus) sind lediglich große Nukleoproteidmoleküle, die sich als Ergebnis des kombinierten Lebensprozesses mit der Wirtszelle weiter vermehren. Schon bei den mittelgroßen Virusarten (z. B. Menschen- und Schweine-Influenza-Virus) finden wir außer Eiweiß und Desoxyribonucleinsäure (als Bestandteilen des Nukleoproteids) noch Polysaccharide, Neutralfett (21—24%), Pospholipoid und Cholesterin. Die großen

83) E. Berger u. St. Brzezinski, Schweiz. med. Wchschr. 1946, 143.

84) Vgl. Carpenter u. Barbour: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 41, 255 u. 354 (1939); Chem. Zbl. 1943, II, 1470.

85) So konnte z. B. durch Zusatz von 0,1—10 mg% p-Aminobenzoesäure zu den Kulturen von Pneumokokken Typ I, II und III die intraperitoneale letale Mäusedosis von 10^{-6} ccm auf maximal 10^{-9} ccm reduziert werden; G. Wildführ, Dtsch. Gesundheitswesen 1, 329 (1946). Auch eine Steigerung der Toxinbildung von Tetanusbazillen sowie von Scharlach-Streptokokken durch p-Aminobenzoesäure hat Wildführ nachgewiesen. Zbl. f. Bakt. Orig. 152, 96, 99 (1947).

Viren (z. B. die mikroskopisch sichtbaren Elementarkörperchen des Vaccine- und Psittacosis-Virus sowie die Rickettsien) enthalten außerdem noch gewisse Enzyme und stellen so nicht nur ihrer Dimension, sondern auch der chemischen Zusammensetzung und physiologisch-chemischen Funktionstüchtigkeit entsprechend den Übergang zu den Bakterien dar. Wuchsstoffe für Viren wurden bisher nicht nachgewiesen.

Die Kenntnis der spezifischen Aufbaustoffe von Mikroorganismen ist für den Chemotherapeuten in mehrfacher Hinsicht bedeutungsvoll. Einmal ergibt sich daraus in manchen Fällen eine Anregung für die Erprobung und Darstellung neuer Chemotherapeutica. Ferner muß damischen Funktionstüchtigkeit entsprechend den Übergang zu den Bakterien Kur größere Mengen von Keimen zugrunde gehen, wobei die in Freiheit gesetzten Zellsubstanzen unerwünschte Begleiterscheinungen hervorrufen können, sofern es sich um körperfremde Substanzen handelt. Als Beispiel sei die Steigerung akut entzündlicher syphilitischer Erscheinungen unter Einwirkung eines spezifischen Medikaments (z. B. Salvarsan) erwähnt, die als Jarisch-Herxheimer-Reaktion bekannt ist; sie wird durch Absterben von Spirochaeten und Freiwerden ihrer Endotoxine erklärt. Auch bei der Behandlung lepröser und tuberkulöser Prozesse mit Chaulmoograpräparaten wurden Reaktionen beobachtet, die man auf massenhaftes Zugrundegehen der Erreger zurückgeführt hat. Die Behandlung von Schäden, die auf derartigen Vorgängen beruhen, wird erleichtert sein, wenn man weiß, welche Substanzen als Noxen in Betracht kommen.

Über die als Antibiotika zusammengefaßten Inhaltsstoffe von Mikroorganismen vergleiche H. Killian „Die Penicilline“, 1. Beiheft zu „Die Pharmazie“ (1946); W. Saenger „Streptomycin“ in „Die Pharmazie“ 2, 193 (1947); Th. Wagner-Jauregg „Die Antibiotika außer Penicillin“, ebenda 2, 481 (1947).

Literatur:

- 1) H. G. Wells: Die chemischen Anschauungen über Immunitätsvorgänge, 2. Auflage, Jena 1932.
- 2) J. R. Marrack: The chemistry of antigens and antibodies, London 1938.
- 3) E. Chargaff: „Methoden zur Untersuchung der chemischen Zusammensetzung von Bakterien“ in E. Abderhaldens Handbuch d. biochem. Arbeitsmethoden Abt. XII, Band 2, Teil 2, I, Seite 79–136; Verlag Urban & Schwarzenberg, Berlin–Wien 1939.
- 4) Th. Wagner-Jauregg: Die chemische Erforschung bakterieller Toxine, „Angewandte Chemie“, 52, 339 (1939).
- 5) Th. Wagner-Jauregg: Die Endotoxine der Bakterien, „Angewandte Chemie“, 53, 319 (1940).
- 6) Th. Wagner-Jauregg und E. Helmert: Die beiden Gifte der Ruhrbazillen, „Die Chemie“, 55, 21 (1942).
- 7) O. Westphal: Neuere Ergebnisse der Immunchemie, „Die Chemie“, 57, 57 (1944).
- 8) J. Tomczik: Die Rolle der Bakterienkapsel bei der Infektion und Immunität. Schweizer. Med. Wochenschr. 75, 25 (1945).
- 9) J. H. Mueller in „Annual Review of Biochemistry“, Bd. XIV, S. 733 (1945); Annual Reviews Inc. Stanford University P. O., California.
- 10) M. Stacey: Macromolecules synthesised by Microorganisms, Journ. Chem. Soc. 1947, 853.
- 11) H. Bloch: „Enzymat. Vorgänge bei der Infektion“, Schweizer Zs. f. Pathol. u. Bakteriologie. 10, 366 (1947).

c) Ernährung und Stoffwechsel.

Die Bedürfnisse der Kleinstlebewesen bezüglich Ernährung sind sehr verschieden. Es gibt sehr genügsame Bakterienstämme, welche mit einfachen Kohlenstoffquellen wie Essigsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glycerin und Glucose, Ammoniumsalzen als Stickstofflieferant, Asparagin als einziger Aminosäure, den anorganischen Ionen des Natriums, Kaliums, Magnesiums in Form von Chlorid, Sulfat und Phosphat zur

Befriedigung ihrer Minimalbedürfnisse auskommen⁸⁶⁾. Demnach ist zur Züchtung von Mikroorganismen im Reagensglas für die Erreichung günstiger Wachstums- und Ernährungsbedingungen nicht immer gerade ein kräftiges Fleischsüppchen nötig. Das folgende flüssige Nährmedium genügt beispielsweise den Tuberkelbazillen für eine Vermehrung, die zwar als langsam bezeichnet werden muß, aber doch in gleicher Größenordnung wie im tierischen Organismus vonstatten geht:

Sauton-Nährböden für Tuberkelbazillen:

1000 ccm wäßrige Lösung enthalten:

Glycerin	60 g	Kaliumphosphat sek.	0,5 g
Asparagin	4 g	Magnesiumsulfat	0,5 g
Citronensäure	2 g	Eisenammonzitrat	0,05 g

Noch einfacher in seiner Zusammensetzung ist ein

Synthetischer Nährboden für Colibazillen⁸⁷⁾:

Ammonlactat	10 g	Kochsalz	8,5 g
Glucose	10 g	Dikaliumphosphat	1 g

mit dest. Wasser auf 1000 ccm.

Diesen genügsamen Keimen, welche nachgewiesenermaßen eine ganze Reihe von Vitaminen (p-Aminobenzoessäure, Lactoflavin, Biotin, Pantothensäure, Nikotinsäureamid, K-Vitamine) selbst aufbauen, stehen anspruchsvollere Feinschmecker gegenüber, die — wie Untersuchungen des letzten Jahrzehnts gezeigt haben — auf die Zufuhr von Wuchsstoffen von außen her angewiesen sind. Es fehlt ihnen offenbar die Fähigkeit zur selbständigen Synthese der benötigten Stoffwechselfaktoren. So wurde z. B. folgende reichhaltige Speisezettel von 26—28 Substanzen zur Kultivierung des Milchsäurebildners *Streptobacterium plantarum* (Orla — Jensen) sowie für *Staphylococcus aureus* angegeben⁸⁸⁾; Tab. 3.

Es kommt in diesem Rezept nicht nur die Mannigfaltigkeit des Nährstoffbedarfes, sondern auch die quantitative Seite des Anspruches zum Ausdruck. An erster Stelle steht die Glucose als Kohlenstoffquelle. Es folgen die gebräuchlichen anorganischen Salze, Na, K, Mg, Phosphat, Sulfat. Daran schließen sich 12—17 Aminosäuren an. Dann kommt Adenin, als Baustein von Nukleinsäuren. Den Schluß bilden zwei Schwermetalle (Fe und Mn) als „Spurenelemente“ (anorganische Vitamine) und die Wuchsstoffe (Vitamine). Der wirksamste unter diesen, die p-Aminobenzoessäure, funktioniert optimal bereits in einer „Spuren“-Konzentration (2×10^{-9} bis $1,6 \times 10^{-10}$ g/ccm) nicht nur hier, sondern auch bei vielen pathogenen Keimen. Daher löst Sulfanilsäure der Antagonist gerade dieses aktivsten Wachstumsfaktors, in ihren Derivaten, den Sulfonamiden, schon in für den tierischen Organismen tragbaren Mengen starke bakterio statische Wirkungen aus (Sulfonamidtherapie).

86) Vgl. H. Braun, „Methoden zur Untersuchung des Verwendungsstoffwechsels pathogener Bakterien“, in E. Abderhaldens: Handb. d. biol. Arbeitsmethoden, Abt. XII, Teil 2, I, Berlin u. Wien 1939; Verlag Urban & Schwarzenberg.

87) Tr. Baumgärtel, Dtsch. Med. Wchschr. 748 (1943).

88) E. F. Möller u. K. Schwarz, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 74, 1612 (1941); R. Kuhn u. Mitarb. ebenda 76, 405, 1044 (1943).

Außer den bisher angeführten Bakterienwuchsstoffen wären noch zu erwähnen:

β -Alanin $H_2N \cdot CH_2CH_2COOH$, als Bestandteil der Pantothensäure (Formel siehe S. 426), stimuliert das Wachstum von Diphtheriebazillen und Stämmen von *Streptococcus hämolyticus* der Gruppe C.

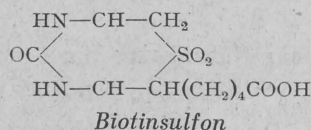
Tabelle 3. Zusammensetzung einer Nährlösung für

<i>Streptobact. plantarum</i>			<i>Staph. aureus</i>	
		Konzentration in g/ccm		Konzentration in g/ccm
Zucker:	Glucose	$2,0 \times 10^{-2}$	Glucose	$2,0 \times 10^{-2}$
Salze:	Natriumacetat + $3H_2O$	$1,38 \times 10^{-2}$	Monokaliumphosphat	$0,45 \times 10^{-2}$
	Ammoniumsulfat	$0,5 \times 10^{-2}$	Glykokoll	$5,0 \times 10^{-4}$
	Dinatriumphosphat + $2H_2O$	$1,25 \times 10^{-3}$	d,l-Alanin	$5,0 \times 10^{-4}$
	Monokaliumphosphat	$0,83 \times 10^{-3}$	d,l-Asparaginsäure	$5,0 \times 10^{-4}$
	Magnesiumsulfat + $7H_2O$	$0,42 \times 10^{-3}$	d,l-Glutaminsäure	$5,0 \times 10^{-4}$
Aminosäuren:	Glykokoll	$5,0 \times 10^{-4}$	d,l-Valin	$1,0 \times 10^{-4}$
	d,l-Alanin	$5,0 \times 10^{-4}$	d,l-Leucin	$1,0 \times 10^{-4}$
	d,l-Asparaginsäure	$5,0 \times 10^{-4}$	d,l-Isoleucin	$1,0 \times 10^{-4}$
	d,l-Glutaminsäure	$5,0 \times 10^{-4}$	d,l-Phenylalanin	$1,0 \times 10^{-4}$
	d,l-Valin	$1,0 \times 10^{-4}$	l-Lysin-dihydrochlorid	$1,0 \times 10^{-4}$
	d,l-Leucin	$1,0 \times 10^{-4}$	d,l-Prolin	$1,0 \times 10^{-4}$
	d,l-Isoleucin	$1,0 \times 10^{-4}$	l-Oxyprolin	$1,0 \times 10^{-4}$
	d,l-Phenylalanin	$1,0 \times 10^{-4}$	l-Histidin-monohydrochlorid	$1,0 \times 10^{-4}$
	l-Tryptophan	$0,5 \times 10^{-4}$	l-Tyrosin	$1,0 \times 10^{-4}$
	l-Arginin-nitrat	$0,5 \times 10^{-4}$	l-Tryptophan	$0,5 \times 10^{-4}$
	d,l-Methionin	$0,5 \times 10^{-4}$	d,l-Methionin	$0,5 \times 10^{-4}$
	l-Cysteinhydrochlorid	$4,2 \times 10^{-5}$	l-Arginin-nitrat	$0,5 \times 10^{-5}$
Purin:	Adeninsulfat	$4,3 \times 10^{-5}$	l-Cystein-hydrochlorid	$0,42 \times 10^{-4}$
Spurenelemente:	Ferricitrat	$4,2 \times 10^{-5}$	Mg $SO_4 + 7H_2O$	$8,4 \times 10^{-5}$
	Mangan-II-chlorid	$1,25 \times 10^{-5}$	Ferricitrat	$8,4 \times 10^{-5}$
Wuchsstoffe:	Aderminhydrochlorid	$2,0 \times 10^{-6}$	Mangan-II-chlorid	$0,25 \times 10^{-5}$
	d,l-pantothensaures Na	4×10^{-7}	Nikotinsäure	$1,7 \times 10^{-7}$
	Nikotinsäure	$1,7 \times 10^{-7}$	Aneurinchlorid-hydrochlorid	$1,0 \times 10^{-7}$
	Aneurinchlorid-hydrochlorid	$1,0 \times 10^{-7}$		
	Biotinmethylester	2×10^{-9}	Biotinmethylester	$2,0 \times 10^{-9}$
	p-Aminobenzoessäure	2×10^{-9}	p-Aminobenzoessäure	2×10^{-9}
	bis $1,6 \times 10^{-10}$		mit NaOH auf ph 7,4—7,7 einstellen.	
	mit NaOH auf ph 6,4—6,6 einstellen.			

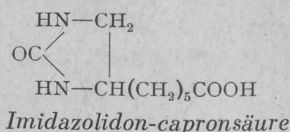
Bei diesen Keimen sowie *Staph. aureus hämolyticus* wirken auch einfache Dicarbonsäuren, vor allem Pimelinsäure $HOOC \cdot (CH_2)_5 \cdot COOH$ als Proliferationsstoffe. Pimelinsäure fungiert dabei nachgewiesenermaßen als biochemischer Baustein des Biotins (vgl. die Formel auf S. 427). Auf ähnliche Weise ist wohl auch die wachstumsfördernde Wirkung der Ölsäure $CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$ für

Lactobac. casei auf Biotin-freiem Medium zu erklären, die V. R. Williams und Flieger⁸⁹⁾ festgestellt haben; dabei wird die ungesättigte Fettsäure vermutlich zunächst an der Doppelbindung oxydativ aufgespalten.

Wie Biotin (Vitamin H) wirken in einigen Fällen

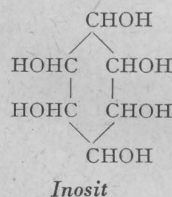


und



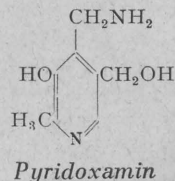
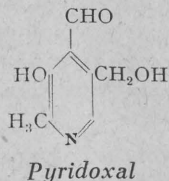
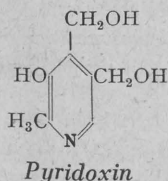
Clostridium botulinum benötigt Biotin als einzigen unentbehrlichen Wachstumsstoff, wenn auch andere B-Vitamine und Nukleinsäure-Derivate das Wachstum verbessern. Die katalytische Funktion des Biotins im Stoffwechsel soll die Bildung von Oxalacetat aus Pyruvat und Kohlensäure sein.

Biotin ist mit Bios II identisch; das ist der eine der Biosfaktoren, die nach Wildiers für die Züchtung von Hefekulturen auf synthetischen Nährböden erforderlich sind. Der andere, Bios I, ist wie Kögl zeigte, Meso-inosit (optisch-inaktives, nicht spaltbares Hexaoxy-hexahydrobenzol), der auch für das Tier als lebenswichtiger Nährstoff von Vitaminfunktion zu gelten hat; er begünstigt z. B. das Gedeihen von Darmbakterien. Von Anderson wurde Inosit als chemischer Bestandteil von Tuberkelbazillen nachgewiesen.



Bei der Hefe wirkt Gammahexan $\text{C}_6\text{H}_6\text{Cl}_6$ (γ -Hexachlorcyclohexan) als Hemmstoff des durch Inosit angeregten Wachstums. Auf dem gleichen Antagonismus beruhen vielleicht auch die insektiziden Eigenschaften dieses neueren Konkurrenten des DDT in der Schädlingsbekämpfung. Schopfer, Posternak und Boss^{89a)} konnten aber eine regelmäßige Anti-Gammexanwirkung des Mersinosits nicht nachweisen und halten die Annahme der Konfigurationsidentität beider Verbindungen für verfrüht.

Pyridoxin (Vitamin B₆) ist ebenfalls ein Wachstumsfaktor für einige Mikroorganismen z. B. *Streptococcus faecalis* R (*S. lactis* R.). Die eigentliche Wirkungsform, die daraus in Zellen gebildet wird, ist das Pyridoxal, welches auch aus Pyridoxamin entstehen kann:

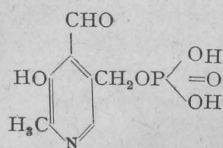


Desoxypyridoxin (2,4-Dimethyl-3-oxy-5-methylol-pyridin) ist im Hühnerversuch ein wirksamer Antagonist des Pyridoxins.

⁸⁹⁾ J. biol. Chem. 166, 335 (1946).

^{89a)} Schweizer Zs. f. Pathol. u. Bakteriologie. 10, 443 (1947).

α -Alanin $\text{CH}_3\text{CHNH}_2\text{COOH}$ vermag in größeren Mengen Vitamin B_6 für *S. faecalis* R und eine Anzahl anderer Enterokokken zu ersetzen. Bei *L. casei* ist dazu noch die Anwesenheit eines nicht identifizierten Ergänzungsfaktors nötig. Erstaunlicherweise ist d(-)-Alanin als Vitamin B_6 -Ersatz wirksamer als l(+)-Alanin, während von *L. casei* nur ersteres wirksam ausgenutzt werden kann. (E. E. Snell.) Strukturelle Beziehung zwischen Alanin und Vitamin B_6 führten zur Annahme, daß man im Alanin eine Vorstufe der Synthese dieses Vitamins erblicken kann. Dagegen spricht allerdings die Beobachtung, daß keine feststellbaren Mengen eines Coferments der Aminosäure-Decarboxylierung (Pyridoxalphosphat) entstehen, wenn man *S. faecalis* in Gegenwart von Alanin an Stelle von



Pyridoxalphosphat

Vitamin B_6 kultiviert. Die Phosphorylierung von Pyridoxal in der Zelle erfolgt vermittelt Adenosin triphosphorsäure. Auch ein in vitro auf chemischem Weg dargestelltes Pyridoxalphosphat katalysiert in Gegenwart des spezifischen Eiweißkörpers (Apocarboxylase) die CO_2 -Abspaltung aus l-Tyrosin, l-Lysin, Glutaminsäure und l-Arginin⁹⁰). Es soll aber vom Coenzym der Transaminierung (Übertragung von NH_2 -Gruppen) verschieden sein^{90a}).

Auch die biochemische Bedeutung der übrigen Wachstumsstoffe der B-Vitamingruppe ist vorwiegend in ihrer Funktion als Bestandteil von Cofermenten zu suchen. Vitamin B_1 ermöglicht in Form eines Pyrophosphorsäureesters die Decarboxylierung der Brenztraubensäure. Der aerobe und anaerobe Stoffwechsel dieses Metaboliten, besonders die Oxydation zu Essigsäure, wird durch Pantothen säure gesteigert. Dieses Vitamin wirkt ferner als Coenzym bei der Acetylierung des Cholins und Sulfanilamids mit.

Vitamin B_2 bildet als Lactoflavinphosphorsäure mit Adenosinphosphorsäure die prosthetische Gruppe der gelben Fermente (Flavinenzyme) einer ganzen Reihe von Dehydrasen, z. B. d-Aminosäureoxydase, Aminoxydase, Xanthinoxydase oder Aldehydoxydase (Schardinger-Enzym), Glucoseoxydase, Diaphorase und Cytochrom-c-Reduktasen (diese übertragen den Wasserstoff von nicotinamidhaltigen Dihydro-Cofermenten auf Cytochrom).

Nicotinamid verknüpft sich in Form der Nicotylamidribosephosphorsäure mit der Adenosinphosphorsäure zum Diphosphopyridinnucleotid (Codehydrase I, Cozymase) und mit der Adenosinpyrophosphorsäure zum Triphospho-pyridin-nucleotid (Codehydrase II). Diese beiden Cofermente dehydrieren mit den zugehörigen Apofermenten eine ganze Reihe von Kohlehydratspaltprodukten: Alkohol, α -Glycerophosphat, Triosephosphat, Glucose, Ameisensäure, Milchsäure, β -Oxybuttersäure, Äpfelsäure, Glutaminsäure, Ribosephosphorsäure, Hexose-6-phosphorsäure usw.

Besonderes Interesse hat in der letzten Zeit die Folinsäure (Folsäure)⁹¹) von R. J. Williams gefunden, eine zuerst aus grünen Blät-

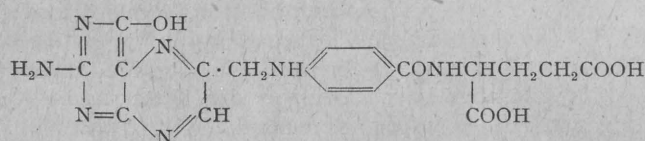
90) J. Braddley u. E. F. Gale, Nature 155, 727 (1945).

90a) P. Karrer, Schweizer Zs. f. Pathol. u. Bakteriologie 10, 351 (1947).

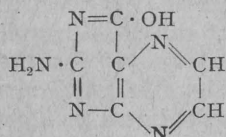
91) Ausführl. Bericht über Folsäure von K. N. v. Kaulla; Dtsch. Med. Wchschr. 72, 87 (1947) u. R. Tschesche, Angew. Chemie 59, 65 (1947).

tern (Spinat) isolierte, aber auch reichlich in Leber, Niere und Hefe nachgewiesene Substanz, die einen Wuchsstoff für *Lactobac. casei* („L. casei-Faktor“), *Streptococcus faecalis* R und *Streptococcus lactis* darstellt. Chemisch ist sie, entsprechend den Untersuchungen von Angier und Mitarbeitern N-4-(2-Amino-4-oxy-6-pteridyl)-methylaminobenzoylglutaminsäure, deren Synthese 1946 durch Umsetzung von 2, 4, 5-Triamino-6-oxy-pyrimidin mit 2, 3-Dibrompropionaldehyd und p-Aminobenzoyl-glutaminsäure in Gegenwart von Natriumacetat gelang. Die synthetische Verbindung, welche an Stelle der OH-Gruppe eine Aminogruppe trägt, ist ein wirksamer Antagonist der Folinsäure^{91b}).

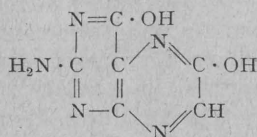
Folinsäure ist mit dem Vitamin Bc der Hefe identisch. T. D. Spies⁹²) hat erkannt, daß synthetische Folinsäure beim Menschen in Fällen von Makrocytenanämien, besonders bei Pellagra und Sprue Heilwirkung entfaltet. Das heterocyklische Ringsystem der Folinsäure ist als Desoxyxanthopterin (2-Amino-6-oxy-pteridin) zu bezeichnen und stellt einen



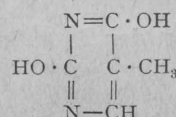
Folinsäure



8-Desoxy-xanthopterin



Xanthopterin



Thymin

nahen Verwandten des Xanthopterins (2-Amino-6,8-dioxy-pteridins) dar⁹³). In frischer Rattenleber wurde ein Enzymsystem aufgefunden, das Folinsäure aus Xanthopterin aufbaut⁹⁴). Für Xanthopterin (= Urop-
terin) wurde Anämie-verhütende Wirkung bei Ratten⁹⁵) und Fischen⁹⁶) nachgewiesen. Folinsäure ist aber bezüglich der Verhütung der Fischanämie deutlich weniger wirksam als Xanthopterin.

Die Synthese der Folinsäure in Mikroorganismen aus p-Aminobenzoesäure wird durch Sulfonamide gehemmt. Folinsäure-abhängige Bakterien können ohne diesen Wuchsstoff gedeihen, wenn ihnen Thymin (2, 4-Dioxy-5-methyl-pyrimidin) mit der Nährlösung angeboten wird. Man nimmt an, daß Folinsäure als Katalysator bei der Biosynthese des Thymins fungiert. Dieser ist in seiner Wirkung durch andere 5-Methylpyrimidine, z. B. 5-Methylcytosin oder 5-Methyl-2-oxy-4-thio-pyrimidin ersetzbar.

91a) Lipmann, J. Biol. Chem. 167, 869 (1947).

91b) Seeger, Smith Jr. u. Hultquist, J. Am. Chem. Soc. 69, 2567 (1947).

92) Lancet 1946, 225. W. M. Zuelzer, J. Am. Med. Ass. 131, 7 (1946), referiert in der Klin. Wchschr. 24/25, 54/55 (1946).

93) Chemie d. Pterine: R. Purmann „Die Chemie“ (Angew. Chemie) 56, 253 (1943).

94) Wright u. Welch, Science 98, 179 (1943).

95) Tschesche u. Wolf, Zs. physiol. Chem. 248, 34 (1937).

96) Simmons u. Norris, J. Biol. Chem. 140, 679 (1941).

In der Hefe liegt die Folinsäure nicht in freier Form vor, sondern undialysabel, ähnlich wie andere B-Vitamine (B_{12} , B_6 , Biotin). Die Bindung an die Zellbestandteile erfolgt über Glutaminsäure-Polypeptide. Der sogenannte „Fermentation L. casei Factor“ enthält 3 Moleküle Glutaminsäure; eine Verbindung von einem Molekül Folinsäure mit 6 Molekülen Glutaminsäure liegt im sogen. „Vitamin B_6 -Konjugat“ vor. Ferner ließen sich aus 500 kg Trockenhefe etwa 400 mg eines sehr leicht wasserlöslichen Hefe-Polypeptides fassen (Ratner, Blanchard und Green), das eine endständige p-Aminobenzoesäure, eine Amidgruppe, eine Kette von 10 bis 12 Molekülen l-Glutaminsäure und eine unbekannte Aminosäure, wahrscheinlich saurer Natur, enthält. Die p-Aminobenzoesäure ist an den Polypeptidrest mittels der Carboxylgruppe geknüpft, während die Arylaminogruppe frei vorliegt. Diese höheren Komplexe der p-Aminobenzoesäure haben keine Wuchsstoff-Eigenschaften. Für die Chemie der Wirkstoffe besitzt ihre nähere Erforschung höchstes Interesse. Denn sie verspricht, uns weitere Kenntnisse über die Arten der Verknüpfung einer prosthetischen Wirkungsgruppe mit dem Eiweißträger zu vermitteln.

Wuchsstoffwirkungen des C-Vitamins (Ascorbinsäure) wurden bisher nicht beobachtet; doch ist ein Einfluß auf das Wachstum nachweisbar, der für Anaerobier in einer Begünstigung, für Aerobier in einer Hemmung besteht, während für die zahlreichen Bakteriengruppen, deren Sauerstoffbedürfnis fakultativ ist, das Vitamin C im wesentlichen als indifferent bezeichnet werden muß. Diese Tatsache spricht für die Annahme, daß die Reduktionsfähigkeit der Ascorbinsäure das wesentliche Moment bei ihrer wachstumsbeeinflussenden Wirkung darstellt. Als Beispiel sei erwähnt, daß der *Streptococcus hämolyticus* auf halbsynthetischen Nährmedien nur in Gegenwart reduzierender Stoffe wie Ascorbinsäure, Glutathion, Thioglykolsäure oder NaSH kultivierbar ist; möglicherweise dienen diese zur Beseitigung des intermediären Stoffwechselproduktes Wasserstoffsuperoxyd.

Cholin $CH_2OH \cdot CH_2N(CH_3)_3OH$ benötigen Pneumokokken, hämolyt. Streptokokken der Gruppe C und künstlich erzeugte Mutantenkulturen von *Neurospora* für ihr Wachstum. Auch das Äthanolamin $CH_2OH \cdot CH_2NH_2$ und einige andere Verbindungen mit der Gruppierung N-C-C-OH oder N-C-C-C-OH sind befähigt, das Wachstum von Pneumokokken in Abwesenheit von Cholin zu fördern. Die nähere Untersuchung ergab, daß Cholin und die anderen aktiven Verbindungen dabei hauptsächlich zur Lipoidsynthese dienen⁹⁷⁾. Auch für den Säugetierorganismus ist die vitale Bedeutung des Cholins in einigen Fällen nachgewiesen. Es fungiert auch als Katalysator der Transmethylierung (Übertragung von CH_3 -Gruppen).

Fettlösliche Vitamine scheinen für Einzeller keine besondere Funktion im Sinne von Wuchsstoffen zu besitzen. Manche Bakterien, z. B. Colibazillen, synthetisieren K-Vitamine oder Substanzen mit Vitamin-K-wirksamkeit, z. B. Phtiocol (Tuberkelbazillen), die wahrscheinlich die Rolle von Bakterienhormonen spielen. In höherer Konzentration (1:50 000) einer Sauton-Nährlösung zugefügt hemmt Phtiocol, die Entwicklung von Tuberkuloseerregern.

97) E. Badger, J. biol. Chem. 153, 183 (1944).

Man gewinnt den Eindruck, daß die Vitamine A, C, D, E und K vor allem mit dem interzellulären Geschehen (der Wechselwirkung zwischen den verschiedenen Zellformen) der höheren Lebensformen verknüpft sind, während die B-Vitamine (für die Robinson die Bezeichnung „Biotika“ vorgeschlagen hat) unentbehrlich für die Existenz, das Wachstum und die besonderen Funktionen jeder individuellen einzelnen Zelle sind.

Die qualitative Übereinstimmung des Bedarfes an den wasserlöslichen Wuchsstoffen bzw. Vitaminen der B-Gruppe bei Makro- und Mikroorganismen ist recht weitgehend; Bakterien haben teilweise einen ähnlichen Appetit auf Vitamine wie Warmblüter. Daher kommt es wohl, daß überfütterte Menschen für bestimmte Infektionskrankheiten vielfach empfänglicher als die Dürren, magere Kinder widerstandsfähiger als dicke sind. Dort, wo größere quantitative Unterschiede in der Bedeutung für Schmarotzer und Wirtstier vorhanden sind, wie beim Vitamin H (p-Aminobenzoessäure), kann dieser Umstand für therapeutische Maßnahmen von Bedeutung werden (Sulfonamide). Gewisse Gemeinsamkeiten im Stoffwechselgeschehen verschiedener Klassen von Organismen sollten natürlich nicht dazu verleiten dieser Tatsache ein zu großes Gewicht beizumessen, da auch sehr wesentliche Unterschiede bezüglich der physiologischen Leistungen schon bei den verschiedenen Tiergattungen vorhanden sind.

Es ist zu erwarten, daß ganz allgemein in gewissen Fällen Beziehungen zwischen Ernährungsweise und Infektionskrankheiten bestehen werden, nicht nur, was deren Verlauf, sondern auch ihre Entstehung betrifft. Nach einer Theorie von M. Oberdörfer⁹⁸⁾ soll der Genuß sapotoxinhaltiger Nahrungsmittel in manchen Tropengegenden die Vorbedingungen für das Auftreten der Lepra schaffen. Die große Verbreitung des Ausatzes in Europa im Mittelalter wurde auf die starke Verunreinigung des Brotgetreides mit den Sapotoxin-haltigen Kornradesamen zurückgeführt. Es soll dadurch eine Nebennierenschädigung mit Störung des Sterinstoffwechsels hervorgerufen werden, welche die Vorbedingungen für das Haften und die Infektiosität der Lepraerreger schafft.

L. Mudrow und F. Schultz⁹⁹⁾ konnten aber nach chronischer Zufuhr von Sapotoxinen bei der Rattenlepra keine Intensivierung des Krankheitsablaufs im Sinne Oberdörfers beobachten. Dagegen fanden die genannten Autoren das Wachstum der Lepraknoten B₁-avitaminotischer Ratten gegenüber den normal ernährten Kontrollen erheblich verzögert, bei Überschwemmung des Organismus mit Vitamin B₁ dagegen etwas gesteigert. Im Gegensatz dazu setzt die Generalisierung der Lepra — also die Ansiedlung der Bazillen fern von der Impfstelle in den inneren Organen — bei den B₁-frei ernährten Ratten schon viel früher und in größerem Umfang ein als bei den normalen und den übermäßig mit B₁ versorgten Tieren. Es ist also in diesem Falle die Hemmung des Lepromwachstums als eine Auswirkung verminderter Resistenz des Tierkörpers anzusehen.

98) „Über Leprabekämpfung“, Verlag von Joh. Ambr. Barth, Leipzig 1941.

99) Zbl. f. Bakteriologie I. Abt., Originale 151, 50 (1943).

Die beobachtete Ausbreitung der Leprabazillen im Organismus im Sinne einer verstärkten Allgemeininfektion ist aber nicht für B₁-Mangel spezifisch, sondern wird auch durch Fehlen von Biotin oder Pantothenensäure begünstigt. Die Intensivierung des Organbefalles konnte durch Zufügen von B₁ oder Pantothenensäure zur Mangelkost verhindert werden. Die Tierversuche sprechen dafür, daß auch beim Menschen für die Lepra, ähnlich wie bei anderen Infektionskrankheiten, z. B. der Tuberkulose, unter vitaminarmer Ernährung ein schwerer Verlauf zu erwarten ist.

Über viele besondere Stoffwechselprozesse bei einzelligen Lebewesen sind wir recht genau orientiert. Mannigfaltigkeit des Geschehens steht dabei den Vorgängen in Pflanzen und Tieren nicht nach. Viele Enzymreaktionen sind zuerst an Mikroorganismen, z. B. Hefen, geprüft und erst später in den Organen höher entwickelter Lebewesen untersucht worden. Es bestehen hier Beziehungen der Biochemie der Bakterien zur Gärungschemie und andere Zweigen der Nahrungsmitteltechnologie. Die Bedeutung der Hemmung fermentativer Prozesse für das Verständnis der Wirkungsweise mancher Chemotherapeutica wurde bereits erwähnt. Ein direkter Zusammenhang mit der Chemotherapie hat sich auch aus dem neueren Befund ergeben, daß eine Dehydrogenase, und zwar ein gelbes Ferment aus *Penicillium notatum* unter der Bezeichnung Notatin als Antibioticum (antibakterieller Stoff natürlichen Ursprungs) erkannt wurde.

Systematisch sind bei einigen Bakterien die Glykolyse (Milchsäurebildung) und Atmung untersucht. Deren Größe stellt ein Maß für die Lebenstätigkeit und die Vermehrungsgeschwindigkeit der Keime dar¹⁰⁰). Durch Bakterienhemmstoffe werden meist auch die Stoffwechselfunktionen beeinträchtigt¹⁰¹). Darauf beruhen Methoden zur Bestimmung der bakteriostatischen Wirkung von Substanzen durch Messung des Gasstoffwechsels in der Warburg-Apparatur. Die Vermehrung der Bakterien läßt sich einigermaßen exakt durch Bestimmung der in der Nährflüssigkeit auftretenden Trübung mit nephelometrischen Methoden quantitativ bestimmen. Wenn das Wachstum nicht diffus erfolgt, wie z. B. bei den Tuberkelbazillen, deren Kulturen auf dem Nährmedium in Form eines Häutchens schwimmen, kann man das Wachstum unter Heranziehung von Standard-Vergleichsansätzen schätzen. Durch Zusatz von „Tween 80“, eines wasserlöslichen Esters der Ölsäure (Polyoxyäthylenderivat von Sorbit-monooleat) gemeinsam mit Serum albumin zum Nährmedium wurden aber auch hier Bedingungen geschaffen, die ein diffuses Wachstum von säurefesten Mykobakterien ermöglichen¹⁰²).

Literatur:

H. A. Barker: „The Chemistry and Metabolism of Bacteria“ in Annual Review of Biochemistry 10, 553 (1941), Stanford University, California.

W. Franke: Neuere Erkenntnisse zum Stoffwechsel der Mikroorganismen. Die Chemie, 56, 55 (1943).

W. Franke und A. Schillinger: Zum Stoffwechsel der säurefesten Bakterien. Biochem. Zs. 315, 313 (1944).

K. Reinhardt: Der Stoffwechsel heterotropher Flagellaten. Archiv f. Mikrobiologie 13, 301, 329 (1944).

100) Vgl. J. Hirsch, Schweiz. med. Wschr. 73, 1470 (1943).

101) W. Frei, ebenda, 72, 763 (1942).

102) R. J. Dubos, B. D. Davis, G. Middlebrook u. C. Pierce, Am. Rev. of Tuberc. 56, 204 (1946). R. J. Dubos, Experientia 3, 45 (1947).

Die Ausführungen dieses Büchleins sollen zeigen, wie sehr die Chemotherapie durch Anwendung biochemischer Betrachtungsweisen in den letzten Jahren gefördert wurde und wie sie engeren Anschluß an die Nachbarwissenschaften gefunden hat. Für die handwerksmäßige Erfindung von Heilmitteln haben sich wichtige neue Anhaltspunkte ergeben. Aber ohne Intuition, rein erfahrungs- und verstandesmäßig werden auch künftighin viele Probleme nicht zu lösen sein; denn es gibt noch immer prinzipiell besonders geartete Kapitel der Chemotherapie, wie Tuberkulose, die Viruserkrankungen, Krebs usw., wo uns kein breiter Weg vorgezeichnet ist.

Nachtrag bei der Korrektur.

Zu S. 445: Die bisher geprüften grampositiven Kokken enthalten etwa nur halb so viel Arginin wie die gramnegativen Bakterien¹⁾.

¹⁾ Freeland u. Gale, *Biochem. J.* 41, 135 (1947). Stokes u. Gunness, *J. Bact.* 52, 195 (1946).

